

# ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА

## ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ЦИКЛОФЕРОН НА ФЛОРУ МИНДАЛИН У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

С. А. Ляликов, П. Г. Бедин, С. Ю. Ермак, Р. В. Янович<sup>1</sup>

Исследовали влияние препарата циклоферон на микрофлору миндалин у 68 дошкольников — часто болеющих детей. Установлено, что микробный пейзаж поверхности миндалин детей после курса циклоферона характеризовался уменьшением разнообразия микрофлоры и снижением титра бактерий, в том числе и золотистого стафилококка, а также уменьшением количества штаммов, резистентных к бензилпенициллину, клиндамицину и ванкомицину.

**Ключевые слова:** часто болеющие дети; циклоферон; микрофлора миндалин

### ВВЕДЕНИЕ

Согласно литературным данным, в группу часто болеющих детей (ЧБД) входят на разном возрастном этапе от 15 до 65 % [10], в связи с этим частые респираторные заболевания являются актуальной проблемой педиатрии [4, 9]. В 1986 г. В. Ю. Альбицким и А. А. Барановым был предложен критерий включения детей в группу часто болеющих, к которой относят детей, страдающих острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) свыше 4 раз в год в возрасте до 1 года, 6 — в 1–3 года, 5 — в 4–5 лет и 4 раз — после 5 лет [1].

Система иммунитета в детском возрасте характеризуется относительно пониженным уровнем нейтрофилов — основных эффекторных клеток врожденного звена иммунного ответа, а также низкой продукцией иммуноглобулинов на фоне повышенного числа Т- и В-лимфоцитов, что свидетельствует о неполноценности адаптивного звена [8]. Это в совокупности с анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания [6], недостаточными гигиеническими навыками и расширением контактов с окружающим миром делает детей дошкольного возраста особенно уязвимыми для инфекций.

Несмотря на то что вирусы являются этиологическими агентами более чем в 80% случаев ОРЗ [2], по данным литературы для их лечения в большинстве случаев, даже при неосложнённом течении, используются антибактериальные (АБ) препараты [13, 14], что способствует развитию дисбиоза. Показано, что после перенесенного ОРЗ дисбиотические изменения микрофлоры зева сохраняются до 1,5 мес [10]. Гибель резидентной микрофлоры приводит к заселению биотопа условно-патогенными микроорганизмами. Суще-

ют данные, что 35 % детей, относящихся к группе ЧБД, имеют хроническую ЛОР патологию [10]. Не менее, чем в 30 % случаев, ЧБД являются носителями β-гемолитического стрептококка группы А [3, 7]. Около 50 % детей являются носителями золотистого стафилококка [7, 9].

В эксперименте на мышах было продемонстрировано, что введение интерферона I типа сокращало сроки персистенции золотистого стафилококка и количество персистирующих бактерий, способствовало нормализации показателей иммунного статуса и повышению выживаемости при стафилококковой инфекции [5]. Иммуномодулирующий эффект интерферона II типа ещё более выражен. Установлено, что γ-интерферон активно стимулирует макрофаги, усиливает экспрессию молекул МНС I и II, стимулирует дифференцировку Т-хелперов нулевого типа в Т-хелперы первого типа [12].

Цель исследования: оценить способность индуктора эндогенного интерферона — препарата циклоферон влиять на микробиологический пейзаж поверхности миндалин у часто болеющих детей.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 68 детей (32 девочки и 36 мальчиков) в возрасте от 4 до 7 лет, медиана (Me) — 5,1 лет, нижняя квартиль (Q25) — 4,5 года, верхняя квартиль (Q75) — 5,8 лет. Все дети посещали специализированные детские сады (№ 94 и 95) г. Гродно для ЧБД. Критериями включения в исследование были добровольное информированное согласие законных представителей детей, возраст 4–7 лет, отсутствие острых инфекционных заболеваний на момент обследования, наличие в анамнезе 6-и и более эпизодов ОРЗ за предшествующие 12 месяцев. Обследование включало клинический осмотр детей, анкетирование родителей и выписку данных из амбулаторной карты (форма № 112-у). Двукратно, до начала приема препарата цикло-

<sup>1</sup> Кафедра клинической лабораторной диагностики и иммунологии (зав. — проф. С. А. Ляликов) УО “Гродненский государственный медицинский университет”, Беларусь, 230015, Гродно, ул. Горького, 80.

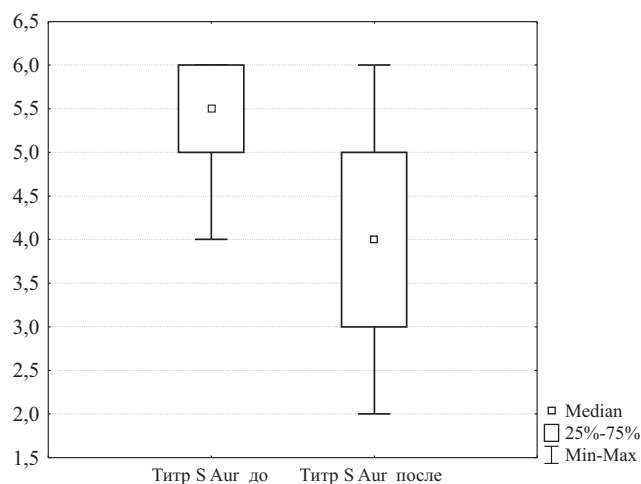


Рис. 1. Динамика титра *S. aureus* у часто болеющих детей, принимавших циклоферон.

ферон и через 2 недели после окончания приема детям выполняли посев микрофлоры с поверхности миндалин. Материал — слизь с поверхности миндалин — брали стерильными ватными тампонами натошак и помещали в универсальную гелевую транспортную

Таблица 1. Микрофлора с поверхности миндалин часто болеющих детей, выделенная при первом обследовании

№	Микрофлора	Количество во культур	% носителей
1.	<i>Aerococcus viridans</i>	1	1,47
2.	<i>Candida famata</i>	3	4,41
3.	<i>Dermococcus nishinomiyaensis</i>	1	1,47
4.	<i>Erisipelotrix ruspopathiae</i>	4	5,88
5.	<i>Fackmalia hominis</i>	1	1,47
6.	<i>Granulicatella adiacens</i>	3	4,41
7.	<i>Granulicatella elegans</i>	1	1,47
8.	<i>Kocuria kristinae</i>	1	1,47
9.	<i>Kocuria rosea</i>	4	5,88
10.	<i>Leuconostoc mesenterioides</i>	1	1,47
11.	<i>Leuconostoc mesenteroides cremosis</i>	3	4,41
12.	<i>Rothia mucilaginosa</i>	1	1,47
13.	<i>S. aureus</i>	33	48,53
14.	<i>S. epidermidis</i>	1	1,47
15.	<i>S. haemolyticus</i>	1	1,47
16.	<i>S. hominis</i>	7	10,29
17.	<i>S. ludgunensis</i>	3	4,41
18.	<i>S. vitulinus</i>	1	1,47
19.	<i>Serratia marcescens</i>	1	1,47
20.	<i>Sphingomonas thalpoophilum</i>	1	1,47
21.	<i>Str. oralis</i>	12	17,65
22.	<i>Str. parasanguinis</i>	2	2,94
23.	<i>Str. pneumoniae</i>	11	16,18
24.	<i>Str. salivarius</i>	2	2,94
25.	<i>Str. spp.</i>	4	5,88
	Всего	103	

среду Стюарта фирмы Соран (Италия). В течение 2 ч полученный материал доставлялся в лабораторию. Для идентификации микрофлоры и определения её чувствительности к антибактериальным препаратам была использована автоматизированная система VITEC-2 фирмы “BioMerieux” (Франция). Тестирование чувствительности к антибактериальным препаратам осуществляли методом минимальных ингибирующих концентраций.

Препарат циклоферон (таблетки по 0,15) назначали двумя курсами (с перерывом в 1 месяц) по схеме, указанной в аннотации: на курс по 1 таблетке 1 раз в день за полчаса до еды в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 и 23 дни.

Статистический анализ проводился с использованием стандартного пакета прикладных программ Statistica версия 6.0. При сравнении двух независимых групп изучаемой переменной использовали тест Манна-Уитни (U), в случае зависимости групп — тест Вилкоксона (Z). При сравнении долей (процентов) использовался метод Фишера (Fisher exact test). Нулевая гипотеза об отсутствии различий между переменными отвергалась на уровне значимости  $\alpha = 0,05$  ( $p \leq 0,05$ ) для каждого из использованных тестов. Для представления результатов статистической обработки использовали величины медианы (Me), верхней (Q75) и нижней квартилей (Q25) в формате Me (Q25 – Q75).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В мазках из зева, полученных до лечения, были выделены представители 25 семейств, родов и видов микроорганизмов (табл. 1). Наиболее часто обнаруживали золотистый стафилококк: в титрах  $1 \cdot 10^4 - 1 \cdot 10^6$  у половины обследованных. У 44 детей (64,71 %) была идентифицирована 1 культура, у 14 (20,58 %) — 2, у 9 (13,24 %) — 3, у 1 (1,47 %) — 4 культуры бактерий.

При повторном обследовании спектр микроорганизмов значительно сузился. В мазках с поверхности миндалин у детей обнаружены представители только 16 семейств, родов и видов микроорганизмов (табл. 2). Как и при первом исследовании, золотистый стафилококк выявляли у половины обследованных, но в более низких титрах (по сравнению с исходными  $p = 0,04$ ) (рис. 1). У 11 детей (25,58 %) рост бактерий отсутствовал, у 24 детей (55,81 %) была идентифицирована 1 культура, у 6 (13,96 %) — 2, у 2 (13,96 %) — 3 культуры бактерий.

При анализе чувствительности к антибиотикам золотистого стафилококка, высеянного с поверхности миндалин ЧБД, при повторном исследовании было установлено несущественное уменьшение доли метициллин-, рифампицин-, эритромицин-, тетрациклин резистентных штаммов и достоверное снижение процента штаммов устойчивых к бензилпенициллину, ванкомицину и клиндамицину по сравнению с исходными показателями (табл. 3).

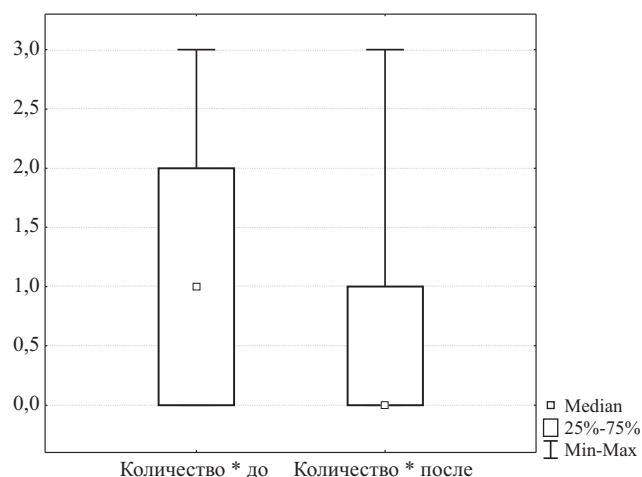


Рис. 2. Количество непатогенных видов микроорганизмов в мазках из зева у часто болеющих детей до и после приема циклоферона.

На фоне приема циклоферона изменилась не только обсемененность поверхности миндалин золотистым стафилококком, но и непатогенной микрофлорой. При повторном обследовании среднее количество обнаруженных непатогенных видов бактерий и их титры были достоверно ниже (в обоих случаях  $p < 0,05$ ), чем до приема циклоферона (рис. 2, 3).

Поскольку циклоферон не обладает прямой антибактериальной активностью, можно предположить, что снижение обсемененности и видового разнообразия микроорганизмов поверхности миндалин обусловлено иммунокорректирующими свойствами этого препарата. Уменьшение количества устойчивых к антибиотикам штаммов на фоне приема циклоферона, не-

Таблица 2. Микрофлора с поверхности миндалин часто болеющих детей, выделенная при повторном обследовании

№	Микрофлора	Количество	% носителей культур
	Нет роста	11	25,58
1.	<i>Acinetobacter ursingii</i>	1	2,32
2.	<i>Candida</i>	3	6,98
3.	<i>E.coli</i>	1	2,32
4.	<i>Enterobacter cloacae</i>	2	4,65
5.	<i>Kocuria roseae</i>	1	2,32
6.	<i>Micrococcus luteus</i>	1	2,32
7.	<i>Pantoteae spp.</i>	1	2,32
8.	<i>Ps.aeruginosa</i>	1	2,32
9.	<i>S.aureus</i>	19	44,19
10.	<i>S.epidermidis</i>	1	2,32
11.	<i>S.warneri</i>	1	2,32
12.	<i>Stenotrophomonas maltophyla</i>	1	2,32
13.	<i>Str.oralis</i>	3	6,98
14.	<i>Str.parasanguinis</i>	1	2,32
15.	<i>Str.sanguinis</i>	2	4,65
16.	<i>Str.spp.</i>	3	6,98
	Всего	42	100,0

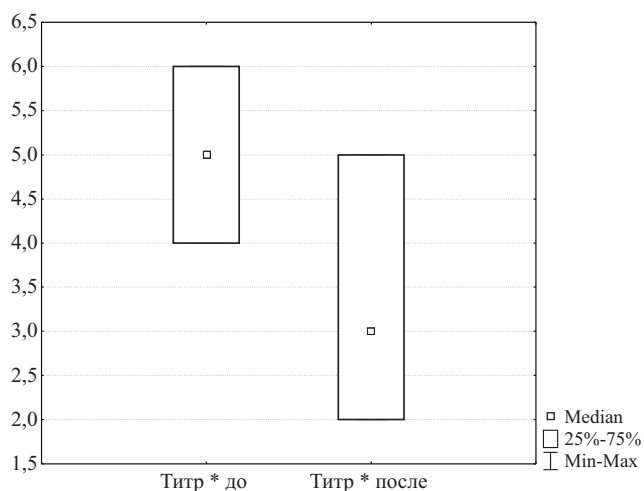


Рис. 3. Динамика титра непатогенной микрофлоры у часто болеющих детей, принимавших циклоферон.

сомненно, представляется весьма интересным и важным эффектом ввиду всеобщей тенденции к развитию резистентности к используемым в повседневной практике антибактериальным препаратам. Таким образом, препарат циклоферон можно рекомендовать к применению в составе комплексной терапии и для реабилитации ЧБД.

## ВЫВОДЫ

1. Прием двух курсов препарата циклоферон (с перерывом в 1 месяц) по схеме, указанной в аннотации снижает у часто болеющих детей видовое разнообразие микрофлоры поверхности миндалин, достоверно уменьшает обсеменённость поверхности миндалин микрофлорой, в том числе золотистым стафилококком.

Таблица 3. Доля (%) *S. aureus*, резистентных к антибиотикам до и после лечения

Антибиотики	До приема циклоферона	После приема циклоферона	<i>p</i>
MRSA	10,00	5,26	–
Бензилпенициллин	84,09	63,64	0,05
Ванкомицин	26,67	4,55	0,03
Клиндамицин	20,93	0,0	0,02
Линезолид	0,0	0,0	–
Моксифлоксацин	0,0	0,0	–
Оксациллин	15,56	4,55	–
Рифампицин	4,44	0,0	–
Эритромицин	11,11	9,09	–
Гентамицин	0,0	0,0	–
Ципрофлоксацин	0,0	0,0	–
Левифлоксацин	0,0	0,0	–
Тетрациклин	6,67	0,0	–
Нитрофурантоин	0,0	0,0	–
Бисептол	0,0	0,0	–
Дальфопристин	0,0	0,0	–

2. Приём препарата циклоферон приводит к значимому снижению количества штаммов золотистого стафилококка устойчивых к бензилпенициллину, ванкомицину и клиндамицину.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. Ю. Альбицкий, А. А. Баранов, *Частоболеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления*, Саратов (1986).
2. А. Г. Бойцов В. П. Иванов, О. Н. Ластовка, А. А. Порин, *Введение в клиническую микробиологию*, изд-во СПбГМА им. И. И. Мечникова, Санкт Петербург (1999).
3. И. В. Василевский, *Реабилитация часто болеющих детей: учебно-методическое пособие*, БелМАПО, Минск (2006).
4. И. В. Василевский, *Медицина*, № 2, 93 – 99 (2008).
5. Н. Я. Спивак, В. Г. Лисовенко, В. С. Зуева и др., *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.*, № 5, 74 – 77 (1984).
6. Т. В. Капитан, *Пропедевтика детских болезней с уходом за детьми*, МЕДпресс-информ, Москва (2004).
7. О. В. Лутовина, *Вестник новых медицинских технологий*, **15**(3), 56 – 60 (2008).
8. С. А. Ляликов, *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*, **5**(1), 109 – 115 (2011).
9. Т. П. Маркова, Д. Г. Чувиров, *Ремедиум*, № 6, 26 – 28 (2010).
10. Г. А. Самсыгина, Г. С. Коваль, *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского*, **89**(2), 137 – 145 (2010).
11. Л. В. Феклисова, Е. Р. Мескина, Е. А. Воропаева, Л. В. Пожалостина и др., *Эпидемиол. и инф. болезни*, № 4, 14 – 18 (2007).
12. А. А. Ярилин, *Иммунология*, Медицина, Москва (1999).
13. R. Gonzales, D. C. Malone, J. H. Maselli, M. A. Sande, *Clin. Infect. Dis.*, **33**, 757 – 762 (2001).
14. H. Goossens, M. Ferech, R. V. Stichele, M. Elseviers, *The Lancet*, 365, 579 – 587 (2005).

Поступила 03.12.12

## EFFECT OF CYCLOFERON ON TONSILS MICROFLORA IN OFTEN ILL CHILDREN

S. A. Lyalikov, P. G. Bedin, S. Yu. Ermak, and R. V. Yanovich

Grodno State Medical University, Ministry of Public Health of the Republic of Belarus,  
ul. Gorkogo 80, Grodno, 230015 Belarus

To estimate the ability of cycloferon to influence a microbiological landscape of tonsils surface in often ill children (OIC), the microflora of tonsils before and after a standard course of this preparation in a group of 68 preschool children classified into OIC category. It is established that the microbe landscape of tonsils surface after a course of cycloferon therapy is characterized by reduction of microflora variety, decrease in bacteria titer (including *S. aureus*), and reduction ion then number of strains resistant to benzylpenicillin, clindamycin, and vancomycin. Thus, it is possible to recommend cycloferon for rehabilitation of OIC.

**Keywords:** often ill children; tonsils microflora; cycloferon