

© Коллектив авторов, 2010

И.Н. Гаймоленко, О.А. Тихоненко, М.В. Максименя, А.С. Панченко

ПРОФИЛАКТИКА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ПЕРИОД АДАПТАЦИИ ДЕТЕЙ К ДЕТСКОМУ ДОШКОЛЬНОМУ УЧРЕЖДЕНИЮ

ГОУ ВПО Читинская ГМА Росздрава (ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин), г. Чита, РФ

В работе проведено изучение клинической эффективности водного раствора холекальциферола «Аквадетрим» в профилактике острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей в период их адаптации к посещению ДДУ. Изучена динамика состояния системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). Показано, что на фоне применения водного раствора Аквадетрим ОРИ возникали реже. В КВВ наблюдали отсутствие роста активности процессов липопероксидации и увеличение антирадикальной защиты у детей, получавших Аквадетрим.

Ключевые слова: дети, острые респираторные инфекции, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, конденсат выдыхаемого воздуха, Аквадетрим.

Authors studied clinical efficacy of Cholecalciferol water solution «Aquadetrim» in prophylaxis of pediatric acute respiratory infections (ARI) in period of adaptation to kindergarten. Examination included dynamic of lipid peroxidation system state and antioxidative protection in exhaled air condensate (EAC). The study showed that ARI frequency reduced during treatment by Aquadetrim. Activity of lipoperoxidation in EAC of examined children did not increase, and antifree radical protection increased.

Key words: children, acute respiratory infections, lipid peroxidation, exhaled air condensate, Aquadetrim.

Инфекции верхних дыхательных путей являются серьезной проблемой для здравоохранения в связи с их широкой распространенностью и наносимым экономическим ущербом. На долю детей с острыми респираторными инфекциями (ОРИ) приходится 70–80% обращений в амбулаторно-поликлинические учреждения [1]. Склонность детей, особенно первых лет жизни, к ОРИ обусловлена возрастными особенностями развития иммунной системы. Причиной частых ОРИ являются нарушение функционирования иммунной системы и генетическая предрасположенность, реализующиеся при неблагоприятных условиях внешней среды [2]. При этом наиболее подвержены ОРИ дети раннего возраста, посещающие детские организованные коллективы [3]. Большинство ОРИ ухудшают самочувствие, препятствуют повседневной активности, приводят к социальной дезадаптации ребенка, усиливают психоэмоциональный стресс. Помимо собственного негативного

влияния на организм, ОРИ способствуют развитию хронической патологии у детей, формируют группу часто и длительно болеющих детей [4–8].

В связи с этим возникает необходимость оптимизации профилактики ОРИ в период адаптации детей к детским дошкольным учреждениям (ДДУ). В настоящее время проводится множество исследований по влиянию различных факторов на состояние резистентности детского организма. Среди современных исследований встречаются работы по влиянию витамина D на состояние иммунитета. Известно, что дефицит витамина D сопровождается развитием вторичной иммунной недостаточности, которая проявляется снижением фагоцитарной активности клеток, уменьшением продукции интерферона, замедлением процессов синтеза интерлейкинов 1 и 2 [9–13]. Поскольку остеокласты являются родственными макрофагам клетками, то витамин D и его активные метаболиты, способствуя дифференцировке костной ткани,

Контактная информация:

Гаймоленко Инесса Никандровна — д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии ЧГМА

Адрес: 672000 г. Чита, ул. Горького, 39а

Тел.: (3022) 35-43-24, E-mail: ingaim@mail.ru

Статья поступила 30.06.10, принята к печати 1.09.10.

также оказывает влияние на превращение клеток промиелоцитарного ряда в макрофаги. Поэтому можно предположить, что витамин D, стимулируя фагоцитарную активность макрофагальных клеток, повышает неспецифическую резистентность организма. Система «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита биологических мембран» (ПОЛ–АОЗ) является неспецифическим фактором, который отражает степень защиты и повреждения основных биологических структур клеток в условиях патологического процесса. Это связано с признанием решающей роли в жизнедеятельности организма биомембран, в структуре которых липиды занимают основное место. Защиту клеток и межклеточного пространства от свободнорадикального повреждения осуществляет антиоксидантная система, в которую входят вещества ферментной и неферментной природы, способные снижать концентрацию свободных радикалов и тем самым тормозить окислительное поражение биологически важных структур. Отражением состояния респираторной системы является изучение конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ), преимуществом которого является неинвазивность исследования.

Целью работы явилась оценка клинико-лабораторной эффективности водного раствора холекальциферола Аквадетрим в профилактике ОРИ у детей в период их адаптации к посещению ДДУ.

В задачи исследования входило:

1) оценка клинического течения периода адаптации у детей на фоне применения водного раствора холекальциферола Аквадетрим;

2) изучение динамики состояния системы ПОЛ и АОЗ в КВВ у детей в период адаптации к ДДУ.

Исследование проводилось на базе детской городской поликлиники № 5 г. Читы (глав. врач – С.А. Голобокова). Исследование соответствовало принципам Хельсинской декларации. Родители всех детей, участвующих в исследовании, были проинформированы о дизайне, методах обследования и дали письменное согласие на участие.

Критерии включения:

- дети в возрасте от 2 до 5 лет, посещающие ДДУ.

Критерии исключения:

- наличие хронических заболеваний бронхолегочной системы;
- тяжелые врожденные, наследственные заболевания различных органов и систем;
- наличие первичной иммунной недостаточности;
- указания в анамнезе на аллергические реакции при употреблении витаминных препаратов.

Под наблюдением в течение 6 месяцев находились 42 ребенка, которые были произвольно разделены на 2 группы. Основная группа – 22 человека, которые в период адаптации к ДДУ получали водный раствор витамина D Аквадетрим в профилактической дозе 500 МЕ ежедневно; группа сравнения – 20 детей, которые не получали витамин D. Проведенный анализ анамнестических данных (карта амбулаторного больного) детей из обеих групп не выявил различий в онтогенетическом, социальном и биологическом анамнезе. Группы были сопоставимы по возрасту и полу (табл. 1).

Клиническую эффективность оценивали на основе специально разработанных карт динамического наблюдения детей, в которых учитывали частоту возникновения ОРИ. Длительность наблюдения составила 6 мес. Эффективность профилактического действия препара-

Таблица 1

Возрастно-половая характеристика детей, включенных в исследование

Показатели	Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=20)
Средний возраст, годы (M±m)	3,3±0,3	3,5±0,4
Мальчики	10 (45,4%)	11 (55%)
Девочки	12 (54,5%)	9 (45%)

Таблица 2

Динамика параметров системы ПОЛ–АОЗ в КВВ у детей до поступления в ДДУ и через 2 месяца адаптации

Показатели	Основная группа (n=22)		Группа сравнения (n=20)	
	исходный уровень	через 2 месяца приема витамина D	исходный уровень	через 2 месяца приема плацебо
АОА, %	2,90±0,40	3,61±0,48 ¹	2,90±0,40	2,82±0,51 ²
Изопропанольная фаза липидного экстракта				
E _{232/220}	1,16±0,37	1,20±0,29	1,16±0,37	1,45±0,41 ¹
E _{278/220}	1,03±0,34	1,07±0,36	1,03±0,34	1,38±0,42 ^{1,2}

p<0,05: ¹при сравнении показателей с исходными значениями, ²при сравнении показателей у детей основной группы и группы сравнения.

та Аквадетрим оценивали по уровню заболеваемости ОРИ в 2 группах, вычисляя показатели эффективности (Т.А. Семененко, 2001): индекс эффективности, P_1/P_2 ; показатель защищенности – $(1 - P_2/P_1) \cdot 100\%$; где P_1 – показатель заболеваемости в группе сравнения (% случаев на 100 детей) за 6-месячный период наблюдения; P_2 – показатель заболеваемости в основной группе (% случаев на 100 детей) за 6-месячный период наблюдения.

Для лабораторной оценки эффективности применяемого препарата определяли состояние процессов липопероксидации и уровень АОЗ в КВВ [14]. Сбор КВВ проводили по методике Г.И. Сидоренко: детям утром натощак предлагали дышать в стеклянные трубочки, помещенные в контейнер со льдом. В среднем получали 3–5 мл конденсированной влаги. Для определения содержания начальных продуктов ПОЛ использовали метод И.А. Волчегорского и соавт. [14] в модификации Б.С. Хышиктуева (1997). Реактивы: смесь гептан-изопропанол 1:1 и 3:4 (по объему), водный раствор соляной кислоты (рН 2,0), натрия хлорид. Ход определения: 1 мл КВВ экстрагировали 5 мл смеси гептан-изопропанол (1:1) при встряхивании в закрытых пробирках в течение 15 мин. Затем экстракты разбавляли 3 мл смеси гептан-изопропанол (3:7) с целью достижения оптимальных объемов и значений оптической плотности (Е) в обеих фазах экстракта. К разбавленным липидным вытяжкам добавляли водный раствор HCl в объеме 2 мл для разделения фаз и отмывки от нелипидных примесей. После разделения гептановую фазу отбирали, а к водно-спиртовой добавляли 1 г NaCl для обезвоживания изопропанольного экстракта. После отделения водной фазы изопропанол переносили в отдельную пробирку. Измеряли Е изопропанольной фазы при 220 нм (поглощение изолированных двойных связей), 232 нм (поглощение ДК) и 278 нм (поглощение КД и СТ). Рассчитывали содержание продуктов ПОЛ по отношению $E_{232/220}$ и $E_{278/220}$. Величины общей антиоксидантной активности определяли по методу М.Ш. Промыслова и соавт. [15]. Принцип метода заключался в том, что серноокисное железо продуцировало свободные радикалы, тем самым активируя ПОЛ. Полученные показатели характеризовали количество субстрата, подвергшегося перекисному окислению, и количество веществ, защитившихся от такового. Реактивы: субстрат (γ -линоленовая кислота с содержанием двойных связей), 15% трихлоруксусная кислота (ТХУ), 0,6% тиобарбитуровая кислота (ТБК) (готовится *ex tempore*), 1 мкмоль серноокислого железа.

Ход определения: в кюветы вносили по 0,5 мл субстрата и 0,5 мл биоматериала. Затем добавляли 50 мкл серноокислого железа и проводили инкубацию в термостате при температуре 37 °С в течение 30 мин с периодическим встряхиванием в шейкере. После добавления 0,3 мл 15% раствора ТХУ проводили центрифугирование кюветы. После из каждой луночки брали по 0,5 мл раствора и выливали в пробирки. В каждую пробирку добавляли 0,5 мл ТБК, закрывали пробкой и помещали в водяную баню при температуре 100 °С на 30 мин. Контрольные пробы готовили параллельно вышеописанным.

саным способом, используя вместо конденсата бидистиллированную воду. После охлаждения измеряли E против дистиллированной воды при длине волны 940 нм. Расчет проводили по формуле: общая АОА = 100 – E опытная • 100 / E контрольная.

Лабораторное исследование проводили двукратно: при поступлении ребенка в ДДУ и через 2 месяца адаптации.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи электронных таблиц Excel 2000 для Windows. Перед началом анализа вариационные ряды тестировали на нормальность. При нормальном распределении рядов данных различия между группами выявляли при помощи критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Клиническую эффективность определяли по частоте эпизодов ОРИ в течение 6 месяцев после применения водного раствора Аквадетрим.

В период адаптации к ДДУ (в течение 2 месяцев) среди 22 детей, получивших курс витамина D, заболели ОРИ 5 человек, уровень заболеваемости составил 23%. В группе сравнения за аналогичный промежуток времени заболели 15 из 20 детей, уровень заболеваемости соответствовал 75%, следовательно, индекс эффективности на фоне применения Аквадетрима составил 3,3 ($p < 0,05$), показатель защищенности – 69% ($p < 0,05$).

В течение последующих 4 месяцев в основной группе детей уровень заболеваемости составил 63,6% (заболели ОРИ 14 человек), в группе сравнения все дети заболели ОРИ (100%). Индекс эффективности на фоне применения Аквадетрима составил 1,5 ($p < 0,05$), показатель защищенности – 36% ($p < 0,05$).

При этом следует отметить, что частота ОРИ среди детей, получивших водный раствор витамина D₃, составила в среднем 1,6, а в группе сравнения – 2,4.

При оценке параметров системы «ПОЛ–антиоксиданты» (табл. 2) в КВВ было выявлено, что у детей основной группы в период адаптации к ДДУ

относительное содержание первичных и вторичных продуктов липопероксидации практически не изменилось по сравнению с исходным уровнем.

Однако в группе сравнения регистрировалось статистически значимое увеличение коэффициентов E_{232/220} на 25% ($p = 0,007$) и E_{278/220} на 34% ($p < 0,001$) по сравнению с данными, полученными до поступления детей в ДДУ. Следует отметить, что в группе сравнения цифры этих показателей были выше, чем в основной группе на 20,8% ($p = 0,027$) для E_{232/220} и на 29,5% ($p = 0,014$) для E_{278/220}. Кроме того, в основной группе при невысоком уровне продуктов липопероксидации в КВВ было отмечено повышение общей антиоксидантной активности на 24,5% ($p < 0,001$) от исходных значений. Причем, у детей, получавших витамин D₃, этот показатель составил 128% ($p < 0,001$) от уровня детей, не получавших Аквадетрим. Дисбаланс в системе «ПОЛ – радикальные ингибиторы», зарегистрированный у детей группы сравнения, может явиться одним из ключевых звеньев в патогенезе различных заболеваний и требует адекватной коррекции.

Таким образом, период адаптации детей к ДДУ на фоне применения водного раствора Аквадетрим протекает клинически более благоприятно, чем без его назначения. Это проявляется уменьшением числа эпизодов ОРИ, как в период адаптации ребенка (в течение 2 месяцев), так и в течение последующих 4 месяцев наблюдения в сравнении с детьми, не получавшими Аквадетрим. Клинический эффект подтверждается уменьшением степени неспецифических воспалительных процессов в респираторном тракте, что проявляется отсутствием роста активности процессов липопероксидации и увеличением антирадикальной защиты у детей основной группы.

Представленные данные свидетельствуют о клинической эффективности водного раствора Аквадетрим в предупреждении ОРИ, что, вероятно, обусловлено стимуляцией местного неспецифического иммунного ответа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: НЗЦД, 2002: 73.
2. Нестерова И.В. Проблемы лечения вирусно-бактериальных респираторных инфекций у «часто и длительно болеющих» иммунокомпрометированных детей. Леч. врач. 2009; 6: 26–29.
3. Артемова С.Ю. Оптимизация лечебных и профилактических программ в организованных детских коллективах: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Красноярск, 2008.
4. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А. Часто болеющие дети. Н. Новгород: НГМА, 2003.
5. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты, пути оздоровления. Под ред. В.Ю. Альбицкого, А.А. Баранова. Саратов, 1986.
6. Самсыгина Г.А., Коваль Г.А. Проблемы диагностики и лечения часто болеющих детей на современном этапе. Педиатрия. 2010; 89 (2): 137–145.
7. Намазова Л.С., Ботвинцева В.В., Торшхоева Р.М. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций. Пед. фармакология. 2005; 1: 12–17.
8. Романцев М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
9. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. FASEB. 2001; 15 (14): 2579–2585.
10. Hayes CE, Nashold FE, Spach KM et al. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. Cell. Mol. Biol. 2003; 49 (2): 277–300.
11. Коровина Н.А., Захарова И.Н. Профилактика рахита: современный подход и новый взгляд на проблему. Леч. врач. 2003; 2: 1–4.
12. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Современные представления о физиологической роли витамина D у здоровых и больных детей. Педиатрия. 2008; 87 (4): 124–129.
13. Царегородцева Л.В. Современные взгляды на проблему рахита у детей. Педиатрия. 2007; 86 (6): 102–106.
14. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г. и др. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. Вопр. мед. химии. 1989; 1: 127–131.
15. Проmysлов М.Ш., Демчук М.Л. Модификация метода определения суммарной антиоксидантной активности сыворотки крови. Вопр. мед. химии. 1990; 4: 90–92.