

## Новые подходы к оптимизации профилактики рекуррентных респираторных заболеваний в дошкольном возрасте

В.Н. Красножен<sup>1</sup>, А.М. Закирова<sup>2</sup>, Т.Г. Маланичева<sup>2</sup>, Э.Л. Рашитова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

## New approaches to the prevention of recurrent respiratory diseases in preschool age

V.N. Krasnozhen<sup>1</sup>, A.M. Zakirova<sup>2</sup>, T.G. Malanicheva<sup>2</sup>, E.L. Rashitova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia

**Цель исследования.** Оценка эффективности применения комплекса природных терпеноидов у дошкольников с рекуррентными острыми респираторными инфекциями (ОРИ).

**Материал и методы.** Обследованы 7129 детей в возрасте от 3 до 7 лет, которые были разделены на 3 группы. У детей основной группы ( $n=2400$ ) эндоназально (нанесение в виде аппликаций ватными палочками на слизистую полости носа) применялся комплекс природных терпеноидов 2 раза в день (утром и вечером) 5 дней в неделю курсом от 1 до 3 мес. Профилактика и лечение детям из группы сравнения ( $n=2379$ ) проводились препаратом диоксотетрагидрокситетрагидронафталин. Группу контроля составили дети ( $n=2350$ ), которым профилактика и лечение не проводились. По завершению курса терапии детей обследовали в динамике.

**Результаты.** Показан позитивный клинический эффект использования комплекса природных терпеноидов, что подтверждается уменьшением числа ОРИ в течение года в 1,6 раза и продолжительности острого эпизода заболевания на 2,5 дня, а также положительным влиянием в отношении элиминации вируса Эпштейн–Барр у часто болеющих детей при применении препарата в течение  $65,51 \pm 2,98$  дня. Благоприятный клинический эффект отмечается на фоне уменьшения количества нейтрофилов и эозинофилов в риноцитограмме, а также смешанной флоры и кокков, что свидетельствует об уменьшении мукозального нейтрофильного воспаления и профилактике бактериальных осложнений.

**Ключевые слова:** дети, рекуррентные респираторные заболевания, терпеноиды.

**Для цитирования:** Красножен В.Н., Закирова А.М., Маланичева Т.Г., Рашитова Э.Л. Новые подходы к оптимизации профилактики рекуррентных респираторных заболеваний в дошкольном возрасте. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(4): 65–69. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-65-69

**Objective.** To evaluate the effectiveness of the natural terpenoids complex in preschool children with recurrent acute respiratory infections (ARI).

**Material and methods.** There were examined 7129 children of 3–7 years old, they were divided into 3 groups. In main group ( $n = 2400$ ) there was endonasally (on the mucous membrane of the nasal cavity with cotton buds) used a complex of natural terpenoids 2 times a day (morning and evening) 5 days a week for 1 - 3 months. Prevention and treatment of children from the comparison group ( $n = 2,379$ ) was carried out with dioxotetrahydroxy tetrahydronaphthalene. The control group consisted of children ( $n = 2,350$ ), who received no therapy. Upon completion of the course of therapy, children were examined in dynamics.

**Results.** The authors noted positive clinical effect of the natural terpenoid complex, as evidenced by a 1.6 times decrease in acute respiratory infections during the year and the duration of the acute episode of the disease by 2.5 days, as well as a positive effect on the elimination of Epstein Barr virus in frequently ill children when using drug for  $65.51 \pm 2.98$  days. The authors observed a favorable clinical effect against the decrease in neutrophils and eosinophils in the rhinocytogram, as well as mixed flora and cocci, indicating a decrease in mucosal neutrophilic inflammation and prevention of bacterial complications.

**Key words:** children, recurrent respiratory diseases, terpenoids.

**For citation:** Krasnozhen V.N., Zakirova A.M., Malanicheva T.G., Rashitova E.L. New approaches to the prevention of recurrent respiratory diseases in preschool age. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(4): 65–69 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-65-69

Острые респираторные инфекции (ОРИ) лидируют в структуре общей заболеваемости детского населения [1]. Большую долю составляют ОРИ с относительно легким течением, но симптомы ОРИ

влияют на общее самочувствие ребенка и ухудшают качество жизни [2]. Известно более 200 видов вирусов, поражающих респираторный тракт [3]. Причем более 70% заболеваний носоглотки обусловлены вирусной

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Красножен Владимир Николаевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой оториноларингологии Казанской государственной медицинской академии, гл. внештатный оториноларинголог Казани, ORCID: 0000-0002-1564-7726

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Закирова Альфия Мидхатовна – к.м.н, доц. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2976-0807

Маланичева Татьяна Геннадьевна – д.м.н, проф. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, главный внештатный детский пульмонолог-эксперт Казани, ORCID: 0000-0002-7027-0319

e-mail: tgmal@mail.ru

Рашитова Элина Ленаровна – преподаватель кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2019; 64:(4)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2019; 64:(4)

инфекцией, зачастую с одновременным участием нескольких возбудителей, в том числе в результате реактивации вируса Эпштейна–Барр, обладающего способностью пожизненно поддерживать латентную инфекцию [4]. Дети с повторными инфекциями верхних дыхательных путей часто получают эмпирическую терапию, что нередко приводит к неоправданной полипрагмазии [5]. Все изложенное диктует необходимость понимания полиэтиологичности заболевания для правильного выбора тактики лечения. Как известно, дети, посещающие дошкольные учреждения, в первые 5 лет жизни переносят до 8 эпизодов ОРИ в год на фоне сохранного иммунитета [6].

В настоящее время внимание врачей и пациентов все чаще обращается к лекарственным веществам природного происхождения, таким как эфирные масла [7]. В процессе производства в результате перегонки получают сложные по составу эфирные масла, содержащие физиологически действующие активные вещества (терпены и терпеноиды и т.д.), которые придают им ценные свойства и обеспечивают разностороннее действие на организм, более эффективное, чем действие каждого эфирного масла в отдельности [8, 9]. Препараты растительного происхождения характеризуются стойким терапевтическим эффектом и редко оказывают побочное действие [10, 11].

Эфирные масла, обладая прежде всего антибактериальной, противовирусной, фунгицидной, противовоспалительной и антиоксидантной активностью, созданы природой для защиты растений [12, 13]. В связи с изложенным возникает необходимость отбора из природной флоры перспективных лекарственных растений, с высоким потенциалом синтеза и накопления биологически активных веществ, а также проявляющих разностороннюю лечебную активность.

Очевидно, что в реабилитации детей, страдающих повторными ОРИ, должен использоваться персонализированный подход к каждому ребенку, а это в условиях детского дошкольного образовательного учреждения не всегда представляется возможным. Более того, принципы выбора групповых форм оздоровления должны быть ориентированы прежде всего на безопасность и доказанную эффективность. Согласно данным литературы с целью активации факторов местной защиты в организованных детских коллективах рекомендуется использовать различные методики с применением эфирных масел, с антисептическим, противовирусным, бактерицидным и противовоспалительным свойствами [14]. Безусловно, на амбулаторном этапе педиатр стремится исключить серьезные заболевания, протекающие под маской рецидивирующих респираторных заболеваний. Все это диктует необходимость поиска новых решений в профилактике повторных эпизодов заболеваний респираторного тракта у дошкольников.

**Цель исследования:** оценить эффективность применения комплекса природных терпеноидов у дошкольников с рекуррентными респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей.

#### Характеристика детей и методы исследования

На базе кафедры оториноларингологии Казанской государственной медицинской академии и кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета (КГМУ) в период с 2016 по 2018 г. проводилось инициативное исследование по оценке динамики риноцитограммы у 7129 дошкольников в возрасте 3–7 лет с рекуррентными респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей на фоне применения местных профилактических средств. Дети посещали детские дошкольные учреждения Казани и Альметьевска. Перед началом исследования было получено разрешение локального этического комитета КГМУ (выписка из протокола №9 от 22 ноября 2016 г.), родители детей заполняли информированное согласие после получения письменной и устной информации об исследовании.

Все дошкольники были распределены на группы. Основную группу составили дети ( $n=2400$ ), у которых эндоназально с профилактической целью применялся препарат Абисил, представляющий собой набор природных терпеноидов (регистрационный номер ЛС №003339/02 от 17.10.2008. ООО «ИНИТИУМ-ЭДВАНС»). Как мы указывали ранее, Абисил является безопасным и эффективным препаратом для пациентов дошкольного возраста [15]. В группу сравнения вошли дети ( $n=2379$ ), у которых применялась оксолиновая мазь — действующее вещество диоксотетрагидрокситетрагидронафталин (регистрационный номер ЛП-004159 от 28.02.2017). Медицинские сестры детских дошкольных учреждений ватными палочками наносили препарат на слизистую оболочку полости носа в виде аппликаций 2 раза в день (утром и вечером) в течение 5 дней в неделю, курсом 1–3 мес. В контрольной группе детям ( $n=2350$ ) с рекуррентными респираторными заболеваниями профилактика не проводилась.

Дизайн исследования включал осмотр педиатра, оториноларинголога, изучение анамнестических данных, заполнение листа наблюдения (оформляла медсестра детского дошкольного учреждения), проведение риноцитограммы, использование метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с целью обнаружения ДНК вируса Эпштейна–Барр в мазках-отпечатках до и после исследования в лаборатории «Биомед». Согласно условиям хранения препараты Абисил и оксолиновая мазь хранились на базах детских дошкольных учреждений. Забор материала осуществлялся медицинской сестрой процедурного кабинета лаборатории «Биомед».

Данное исследование проводилось в строгом соответствии с требованиями Хельсинкской декларации

(WMA, 1964) и Декларации о политике в области обеспечения прав пациентов в Европе (WHO/EURO, 1994). Статистический анализ проведен с использованием программы Statistica 10,0 с помощью методов вариационной статистики и корреляционного анализа.

### Результаты и обсуждение

Результаты исследования риноцитограммы детей с рекуррентными респираторными заболеваниями показали, что при динамическом контроле за уровнем нейтрофилов по завершению исследования в основной группе и в группе сравнения он снизился соответственно с  $54,32$  до  $45,49 \pm 3,63\%$  ( $p < 0,05$ ) и с  $49,89$  до  $41,66 \pm 4,68\%$  ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе без профилактических мероприятий количество нейтрофилов увеличилось с  $50,62$  до  $81,0 \pm 1,02\%$  ( $p < 0,01$ ).

В отношении эозинофилов сложилась иная ситуация. Так, по завершению исследования количество эозинофилов в основной группе уменьшилось с  $1,48 \pm 0,59$  до  $1,05 \pm 0,52\%$  ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения, наоборот, уровень эозинофилов повысился с  $0,16 \pm 0,51$  до  $2,26 \pm 0,88\%$  ( $p < 0,01$ ). В группе контроля уровень эозинофилов также вырос по отношению к исходным данным с  $0,2 \pm 0,02$  до  $0,67 \pm 0,11\%$  ( $p < 0,05$ ).

Анализ уровня лимфоцитов риноцитограммы до исследования и при динамическом контроле показал различную динамику в сравниваемых группах. Так, к концу исследования в основной группе уровень лимфоцитов имел тенденцию к снижению с  $21,03 \pm 6,2$  до  $19,72 \pm 2,44\%$ , однако все еще превышал контрольные цифры ( $p > 0,05$ ). В группе сравнения снижение оказалась более значительным как по отношению к исходным данным, так и по отношению к группе контроля — с  $33,03 \pm 1,83$  до  $3,8\%$  ( $p < 0,01$ ). В контрольной группе уровень лимфоцитов увеличился по отношению к исходному в 2 раза — с  $10,19 \pm 0,92$  до  $21,67 \pm 21,67\%$  ( $p < 0,01$ ).

Результаты оценки микрофлоры риноцитограммы до исследования, при динамическом контроле, по завершению на фоне применения различных препаратов и в контрольной группе представлены на рис. 1. Так, до исследования во всех группах преобладала смешанная флора, среди которой у детей основной и контрольной групп преимущественно выделялись кокки, у детей группы сравнения — бациллы. По завершению исследования в основной группе увеличилось число детей со скудной флорой (с  $23$  до  $28,9\%$ ) и уменьшилось — со смешанной флорой (с  $66,7$  до  $63,2\%$ ) и кокками (с  $6,7$  до  $5,3\%$ ;  $p < 0,05$ ). Несколько иная картина отмечалась в группе сравнения, в которой увеличилось число детей со смешанной (с  $60$  до  $67\%$ ) и скудной (с  $20$  до  $33\%$ ) флорой. В контрольной группе в отсутствие профилактических мер отмечалось увеличение числа детей с кокковой флорой (с  $16,7$  до  $26,7\%$ ;  $p < 0,01$ ).

Для оценки влияния препарата Абисил на респираторную заболеваемость детского населения проведен анализ статистических данных по исследуемым городам до применения препаратов и на фоне использования Абисила в сравнении с применением оксолиновой мази. Катамнестический анализ показал, что до их применения было зарегистрировано пропусков посещений дошкольных учреждений на  $16,7\%$  больше, чем в течение года после использования препаратов. Причем до применения препаратов число ОРИ за год в среднем составило  $8,4 \pm 1,6$ , а на фоне лечения в основной группе число заболеваний сократилось и составило в среднем  $5,2 \pm 1,1$  ( $p < 0,05$ ), а в группе сравнения —  $7,0 \pm 1,3$ , т.е. достоверно не изменилось (рис. 2).

Наилучший профилактический эффект наблюдался при приеме препарата в течение 2 мес, при этом у пациентов отмечались значительное уменьшение частоты заболевания и выраженности симптомов ОРИ. В основной группе детей выявлено сокра-

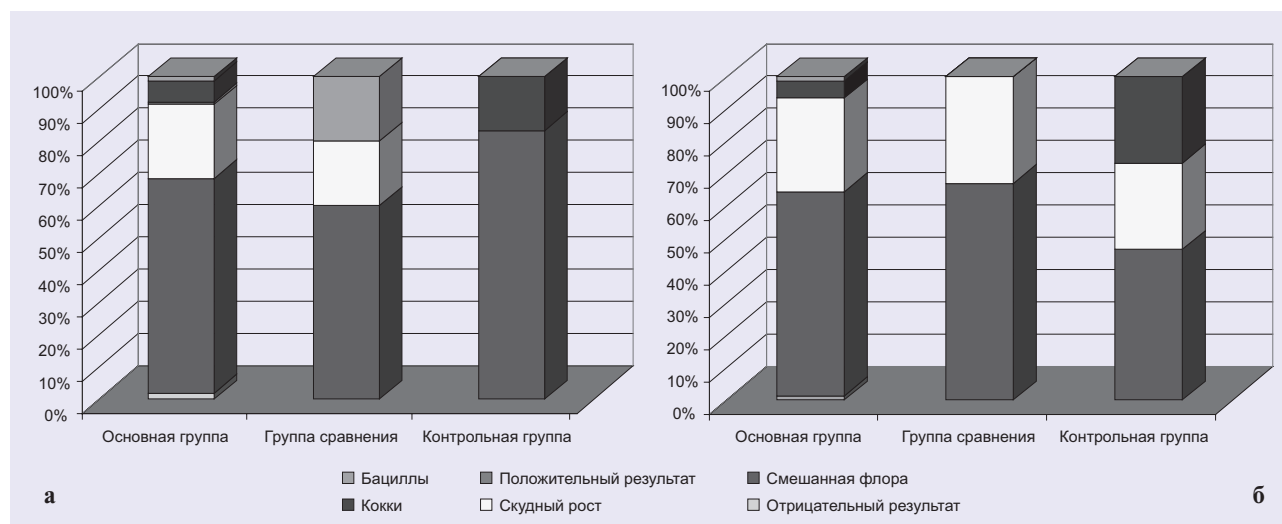


Рис. 1. Распределение микрофлоры риноцитограммы в начале (а) и по завершению исследования (б).

Fig. 1. Distribution of rinocytogram microflora at the beginning (a) and upon completion of the study (b).

шение продолжительности острого периода болезни в среднем на 2,5 дня — с 7,5 до 5 дней ( $p<0,05$ ), а в группе сравнения — на 1 день — с 7,5 до 6,5 дня ( $p>0,05$ ). Это можно объяснить положительным влиянием

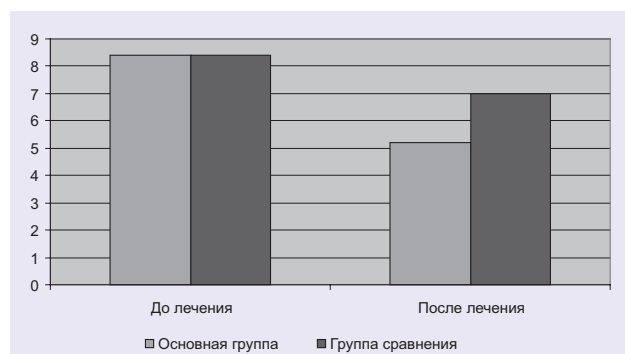


Рис. 2. Число случаев ОРИ в течение года в сравниваемых группах.

Fig. 2. According to the data of children's educational institutions.

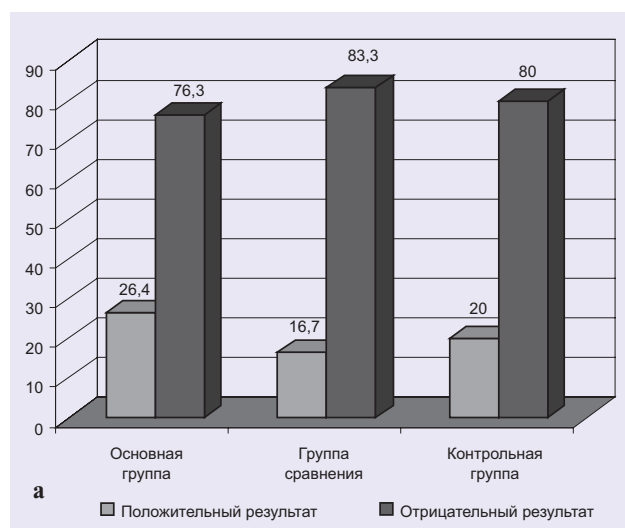


Рис. 3. Число детей с положительным и отрицательным результатом теста на вирус Эпштейна–Барр до начала лечения (а) и в конце исследования (б).

Fig. 3. Number of children with positive and negative results for Epstein–Barr virus before treatment (a) and at the end of the study (b).

местного применения комплекса природных терпеноидов именно в группе дошкольников. Учитывая, что каждый эпизод пропусков детских дошкольных учреждений в связи с развитием повторных эпизодов респираторных заболеваний сопровождается оформлением одному из родителей листка временной нетрудоспособности по уходу за ребенком или административного отпуска, становится очевидной экономическая эффективность использования Абисила в детских образовательных организациях.

Проведен анализ результатов ПЦР-исследования мазков-отпечатков до и после применения различных препаратов, а также в контрольной группе детей. В основной группе отмечено снижение частоты выявления вируса Эпштейна–Барр в мазках-отпечатках в 2 раза — с 26,4 до 13,5% ( $r=-0,44$ ;  $p<0,01$ ), тогда как в группе сравнения этот показатель имел тенденцию к увеличению — с 16,7 до 20%, а в группе контроля не изменился и составил 20% (рис. 3).

Нами поставлена цель проследить среднее число дней, необходимое для элиминации вируса Эпштейна–Барр на фоне применения Абисила. Так, положительный результат выявления вируса Эпштейна–Барр сохранялся на фоне приема препарата Абисил в среднем в течение  $47,89 \pm 1,79$  дня, тогда как полная элиминация вируса была достигнута при приеме препарата в среднем в течение  $65,51 \pm 2,98$  дня. Исходя из этого можно предположить, что раннее выявление по данным ПЦР и последующая элиминация вируса Эпштейна–Барр путем местного применения препарата Абисил способствуют профилактике частых рецидивов респираторных заболеваний в дошкольном возрасте. Это может быть связано с тем, что комплекс природных терпеноидов положительно влияет также на внутриклеточно расположенный вирус Эпштейна–Барр, не выявляемый при ПЦР и поддерживающий частые рецидивы респираторных заболеваний.

Необходимо отметить, что в ходе исследования препарат Абисил не вызывал нежелательных лекарственных реакций.

## Заключение

Проведенное исследование показало целесообразность применения препарата Абисил у дошкольников, посещающих организованные коллективы, в качестве эффективного и безопасного средства профилактики рекуррентных респираторных заболеваний верхних дыхательных путей. Это проявляется позитивным клиническим эффектом, что подтверждается снижением количества ОРИ в течение года в 1,6 раза и сокращением продолжительности острого эпизода заболевания на 2,5 дня, а также положительным влиянием в отношении полной элиминации вируса Эпштейна–Барр у детей при приеме препарата в течение  $65,51 \pm 2,98$  дня. Положительный клинический эффект отмечается на фоне уменьшения уровня



нейтрофилов и эозинофилов в риноцитогамме и количества смешанной флоры и кокков, что свидетельствует об уменьшении мукозального нейтрофильного воспаления и способствует профилактике бактериальных осложнений. По результатам исследования рекомендуется применять препарат Абисил

с профилактической и лечебной целью у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей эндоназально (нанесение в виде аппликаций ватными палочками на слизистую полости носа) 2 раза в день (утром и вечером) 5 дней в неделю в течение 1–3 мес.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Крутихина С.Б., Яблокова Е.А. Современное течение острых респираторных инфекций и возможности патогенетической терапии. Медицинский совет 2018; 20: 3–5. [Krutikhina S.B., Yablokova E.A. The modern course of acute respiratory infections and the possibility of pathogenetic therapy. Meditsinskii sovet (Medical Council) 2018; 20: 3–5. (in Russ.)]
2. Seto W.H., Conly J.M., Pessoa-Silva C.L., Malik M., Eremiin S. Infection prevention and control measures for acute respiratory infections in healthcare settings: an update. East Mediterr Health J 2013; 19(Suppl 1): 39–47.
3. Harada Y., Rinoshita F., Yoshida L.M., Minh le N., Suzuki M., Morimoto K., Toki Y. et al. Does respiratory virus coinfection increase the clinical severity of acute respiratory infection among children infected with respiratory syncytial virus? Pediatr Infect Dis J 2013; 32(5): 441–445. DOI: 10.1097/INF.0b013e31828ba08c
4. Каннер Е.В., Горелов А.В. Сочетанные острые респираторные инфекции у детей. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы 2017; 3: 72–77. [Kanner E.V., Gorelov A.V. Combined acute respiratory infections in children. Epidemiology and infectious diseases. Current issues 2017; 3: 72–77. (in Russ.)]
5. Делягин В.М. Повторные респираторные инфекции у детей (часто болеющие дети). РМЖ. Педиатрия 2013; 5: 1237–1240. [Delyagin V.M. Repeated respiratory infections in children (often ill children). RMZH. Peditriya 2013; 5: 1237–1240. (in Russ.)]
6. Perera B. Bacterial immunostimulants in recurrent pediatric respiratory infections, Sri Lanka J Child Health 2011; 40: 43–44.
7. Bilia A.R., Guccione C., Isacchi B., Righeschi C., Firenzuoli F., Bergonzi M.C. Essential oils loaded in nanosystems: a developing strategy for a successful therapeutic approach. Evid Based Complement Alternat Med 2014; 2014: 651593. DOI: 10.1155/2014/651593
8. Basre K.H., Buchber G. Handbook of Essential Oils: Science, Technology, and Applications, Boca Raton, Fla: Taylor and Francis Group, 2010; 994.
9. Булгакова В.А. Композиция натуральных эфирных масел: место в профилактике и комплексной терапии острых респираторных инфекций у детей. Фарматека 2016; 4: 14–20. [Bulgakova V.A. The composition of natural essential oils: a place in the prevention and complex therapy of acute respiratory infections in children. Farmateka 2016; 4: 14–20. (in Russ.)]
10. Ito N., Nagai T., Oikawa T., Yamada H., Hanawa T. Antidepressant-like Effect of l-perillaldehyde in Stress-induced Depression-like Model Mice through Regulation of the Olfactory Nervous System. Evid Based Complement Alternat Med 2011; 512697. DOI: 10.1093/ecam/nen045
11. Jun Y.S., Kang P., Min S.S., Lee J.M., Kim H.K., Seol G.H. Effect of eucalyptus oil inhalation on pain and inflammatory responses after total knee replacement: a randomized clinical trial. Evid Based Complement Alternat Med 2013; 502727. DOI: 10.1155/2013/502727
12. Buckle J. Clinical Aromatherapy: Essential Oils in Practice. Elsevier Health Sciences, 2014; 214.
13. Sadlon A.E., Lamson D.W. Immune-modifying and antimicrobial effects of Eucalyptus oil and simple inhalation devices. Alternat Med Rev 2010; 15(1): 33–47.
14. Черная Н.Л., Шубина Е.В., Ганузина Г.С., Плишкань И.В., Скробин Ю.Д. Ингаляции эфирными маслами как метод оздоровления детей в условиях детского дошкольного учреждения. Поликлиника 2012; 4(1): 91–94. [Chernaya N.L., Shubina E.V., Ganuzina G.S., Plishkan' I.V., Skrobin Yu.D. Inhalation of essential oils as a method of improving the health of children in a kindergarten. Poliklinika 2012; 4(1): 91–94. (in Russ.)]
15. Закирова А.М., Фетисова Т.Г., Рашитов Л.Ф., Рашитова Э.Л. Опыт использования комплекса природных терпенов для профилактики и лечения заболеваний респираторного тракта в дошкольном возрасте. Лечащий врач 2018; 1: 42. [Zakirova A.M., Fetisova T.G., Rashitov L.F., Rashitova E.L. Experience of using the complex of natural terpenes for the prevention and treatment of diseases of the respiratory tract in preschool age. Lechashchii vrach 2018; 1: 42. (in Russ.)]

Поступила: 23.04.19

Received on: 2019.04.23

Источник финансирования:

Работа выполнена при поддержке  
ООО «ИНИТИУМ-ЭДВАНС».

Source of financing:

This work was supported by Ltd «Initi-Advance».

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного  
возможного конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of other  
conflict of interest, which should be reported.