

**ОПИСАНИЕ  
ИЗОБРЕТЕНИЯ  
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ  
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **20128**

(13) **С1**

(46) **2016.06.30**

(51) МПК

**A 61K 31/473** (2006.01)

**A 61P 31/04** (2006.01)

(54) **СРЕДСТВО ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МИКРОБИОЦЕНОЗА МИНДАЛИН  
У ДЕТЕЙ**

(21) Номер заявки: а 20130342

(22) 2013.03.18

(43) 2014.10.30

(71) Заявители: Бедин Павел Георгиевич;  
Ермак Сергей Юрьевич; Ляликов  
Сергей Александрович (ВУ)

(72) Авторы: Бедин Павел Георгиевич;  
Ермак Сергей Юрьевич; Ляликов  
Сергей Александрович (ВУ)

(73) Патентообладатели: Бедин Павел Ге-  
оргиевич; Ермак Сергей Юрьевич; Ля-  
ликов Сергей Александрович (ВУ)

(56) RU 2357732 С1, 2009.

UA 90335 С2, 2010.

UA 27643 U, 2007.

ФОШИНА Е.П. и др. Вопросы совре-  
менной педиатрии. - 2007. - Т. 6. -  
№ 2. - С. 107-109.

ФЕКЛИСОВА Л.В. и др. Лечащий  
врач. - 2009. - № 10. - С. 71-73.

РОМАНЦОВ М.Г. и др. фундамен-  
тальные исследования. - 2012. - № 2. -  
С. 208-214.

(57)

Применение циклоферона в качестве средства для коррекции микробиоценоза миндалин у детей.

Изобретение относится к области медицины, а именно к педиатрии и детской оториноларингологии, и может быть использовано для коррекции измененного микробиоценоза миндалин.

До 65 % детей страдают частыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) [1]. После перенесенного эпизода острого респираторного заболевания дисбиотические изменения микрофлоры миндалин сохраняются до 1,5 месяцев [2].

Известно применение антибактериальных препаратов (АБП) для лечения ОРЗ [3].

Однако применение АБП может привести к нарушению микробиоценоза - чрезмерному росту условно-патогенной флоры и/или активации флоры, не являющейся преобладающей в норме для данного биотопа.

Задача изобретения - расширить арсенал средств для коррекции нарушенного микробного пейзажа миндалин, обладающих высокой эффективностью и безопасностью.

Поставленная задача решается путем применения циклоферона в качестве средства для коррекции микробиоценоза миндалин у детей.

Известно, что циклоферон не обладает прямой антибактериальной активностью, но активизирует продукцию интерферона, который, в свою очередь, оказывает противовирусное, противоопухолевое и иммуномодулирующее действие. Иммунный ответ на внутриклеточные (вирусы) и внеклеточные (бактерии) патогены отличается коренным образом, что подтверждается тем, что противовирусные препараты не обладают антибактериальной

активностью, а антибиотики не действуют на вирусы. Препараты интерферона и его индукторов в соответствии с утвержденными инструкциями по применению используются в медицинской практике в качестве средств лечения и профилактики вирусных инфекций [4]. Однако из известного не вытекает с очевидностью, что меглумина акридонат может применяться в качестве средства для коррекции микробиоценоза миндалин у детей.

Приводим доказательства возможности осуществления изобретения.

Всего было обследовано 335 детей. Основная группа включала 100 детей (47 девочек и 53 мальчика) в возрасте от 4 до 7 лет, медиана (Me) - 5,1 лет, нижняя квартиль (Q25) - 4,5 года, верхняя квартиль (Q75) - 5,8 лет. Группа сравнения включала 235 детей (114 девочек и 121 мальчик) в возрасте от 3,5 до 7 лет, Me - 4,7 года, Q25 - 4 года, Q75 - 5,6 лет. Все дети посещали специализированные детские сады (№ 94 и 95) г. Гродно для часто болеющих детей (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 более эпизодов ОРИ за предшествующие 12 месяцев. Исследование носило открытый характер. Распределение детей в группы не зависело от воли исследователей, т.е. дети посещали обычные свои группы и на протяжении дня общались между собой обычным образом. При этом количество детей, получавших циклоферон, определялось количеством родителей, изъявивших желание участвовать в эксперименте. Поэтому соотношение получавших/не получавших препарат в каждой группе было индивидуальным и определялось случайным образом. Контрольная группа сформировалась из детей, родители которых отказались от приема препарата.

Обследование включало клинический осмотр детей, анкетирование родителей и выкопировку данных из амбулаторной карты (форма № 112-у), определение состава периферической крови до и после приема препарата. Микрофлора миндалин до приема циклоферона была определена у 68 детей, повторное исследование после окончания приема препарата было проведено у 43 детей через 2 недели. Материал - слизь с поверхности миндалин - брали стерильными ватными тампонами натошак и помещали в универсальную гелевую транспортную среду Стюарта фирмы Соран (Италия) [5]. В течение 2 ч полученный материал доставлялся в лабораторию. Для идентификации микрофлоры и определения ее чувствительности к антибактериальным препаратам была использована автоматизированная система ВИТЕС-2 фирмы BioMerieux (Франция) в соответствии с рекомендациями производителя. Положительный результат фиксировался при нормализации микробиоценоза, т.е. выделении представителей резидентной микрофлоры или при снижении количества условно-патогенной флоры до диагностически незначимых значений.

Циклоферон назначался по 1 таблетке 0,15 1 раз в день за полчаса до еды в 1, 2, 6, 8, 11, 14, 17, 20 и 23 дни (в соответствии с утвержденными рекомендациями производителя) [4]. Через 2 недели указанный курс повторялся. Статистический анализ проводился с использованием стандартного пакета прикладных программ Statistica for Windows, 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).

В мазках из зева, полученных у ЧБД до лечения, были выделены представители 25 семейств, родов и видов микроорганизмов (табл. 1).

Таблица 1

**Микрофлора с поверхности миндалин ЧБД, выделенная при первом обследовании**

№	Название	Количество 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 thalpophilum</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	

Наиболее частой находкой был золотистый стафилококк. В титрах  $1 \cdot 10^4$  -  $1 \cdot 10^6$  он обнаруживался практически 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 были обнаружены представители только 16 семейств, родов и видов микроорганизмов (табл. 2).

Таблица 2

**Микрофлора с поверхности миндалин ЧБД, выделенная при повторном обследовании**

№	Название	Количество 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

Продолжение таблицы 2

№	Название	Количество культур	%
	Нет роста	11	25,58
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. wameri</i>	1	2,32
12	<i>Stenotrophomonas</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

Как и при первом исследовании, золотистый стафилококк выявлялся практически у половины обследованных, но в более низких титрах по сравнению с исходными ( $p = 0,04$ ) (фиг. 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.

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 (фиг. 2, 3).

Таким образом, прием циклоферона действительно приводит к нормализации микрофлоры миндалин у часто болеющих детей.

На фиг. 1 показана динамика титра *S. aureus* у ЧБД, принимавших циклоферон.

На фиг. 2 показано количество непатогенных видов микроорганизмов в мазках из зева у ЧБД до и после приема циклоферона.

На фиг. 3 показана динамика титра непатогенной микрофлоры у ЧБД, принимавших циклоферон.

Приводим примеры, подтверждающие возможность осуществления способа.

**Пример 1.** Девочка С., 5 лет. До лечения был выделен *Staphylococcus hominis* в титре  $1 \cdot 10^6$  с тампона. После приема 2 курсов циклоферона был идентифицирован *Staphylococcus epidermidis* в титре  $1 \cdot 10^4$  с тампона, что свидетельствует об уменьшении обсемененности поверхности миндалин и приближении к нормальным значениям.

**Пример 2.** Мальчик Р., 5 лет. До лечения был выделен *Streptococcus mitis/oralis* в титре  $1 \cdot 10^6$  с тампона. После приема 2 курсов циклоферона был идентифицирован *Staphylococcus warneri* в титре  $1 \cdot 10^3$  с тампона, что свидетельствует о нормализации количества микробов.

Препарат эффективен, безопасен и может использоваться в практическом здравоохранении у детей, начиная с 2-летнего возраста, т.е. с момента возникновения проблемы частых респираторных инфекций, как альтернатива применению антибактериальных препаратов.

Источники информации:

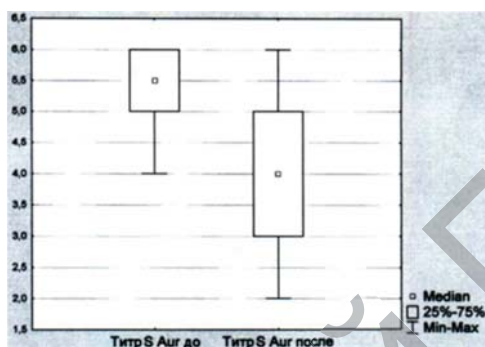
1. Самсыгина Г.А., Коваль Г.С. Проблемы диагностики и лечения часто болеющих детей на современном этапе // Педиатрия им. Г.Н.Сперанского. - 2010. - Т. 89. - № 2. - С. 137-145.

2. Феклисова Л.В. и др. Микробиоценоз ротоглотки и кишечника у детей, посещающих дошкольные учреждения // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2007. - № 4. - С. 14-18.

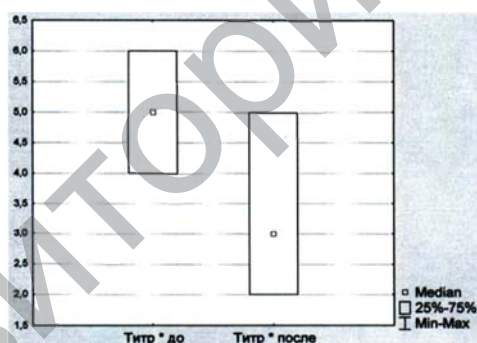
3. Gonzales R. et al. Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States // Clin. Infect. Dis. - 2001. Vol. 33. - P. 757-762.; Hoossens H. et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study // The Lancet. - 2005. - Vol. 365. - P. 579-587.

4. Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата Циклоферон // Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении. - 2013. - Режим доступа: [http://www.rceth.by/Refbank/defnreg.aspx?i=4999/01/08\\_s.htm](http://www.rceth.by/Refbank/defnreg.aspx?i=4999/01/08_s.htm) - Дата доступа: - 13.01.2013.

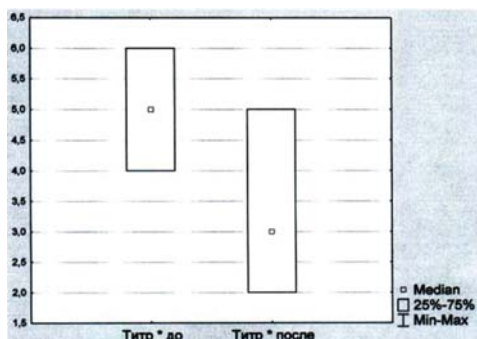
5. Микробиологические методы исследования биологического материала: Инструкция по применению: Утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 19.03.2010. - Минск, 2010. - 129 с.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3