

Иммунологические и метаболические особенности детей с частыми заболеваниями органов дыхания и оценка эффективности дифференцированного комплексного оздоровления с включением селексена с аскорбиновой кислотой

ФГУ "Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава";
ГОУ ВПО "Ярославская государственная медицинская академия"

Yu.L.Mizernitsky, I.M.Melnikova, N.L.Dorovskaya, V.I.Marushkov

Immune and metabolic characteristics of children with recurrent respiratory diseases and efficacy of complex differentiated improving using seleksen and ascorbic acid

Summary

This comparative clinical and immunological trial investigated clinical efficacy of Seleksen combined with ascorbic acid as a part of complex rehabilitation of children with recurrent respiratory diseases in sanatorium pre-school child care settings. We assessed serum levels of IgA, IgG, IgM, IgE, and interleukin-8, leucocyte luminol-induced chemiluminescence, secretory IgA level in saliva, erythrocyte glutathione peroxidase activity, serum superoxide dismutase activity, serum concentrations of malone dialdehyde and diene conjugates. The follow-up period was 12 months. The complex rehabilitation with Seleksen and ascorbic acid led to clear improvement in clinical, immunological, and metabolic parameters. It allows significant reduction in rate of upper and particularly lower respiratory infections in children attending pre-school child care facilities. This therapy was the most effective in children with allergic respiratory diseases and recurrent tracheobronchitis.

Резюме

В сравнительном клинико-иммунологическом исследовании изучена клиническая эффективность селексена с аскорбиновой кислотой в комплексном восстановительном лечении детей с частыми заболеваниями органов дыхания в условиях санаторных групп детского сада. Одновременно исследовались уровни сывороточных иммуноглобулинов А, G, М, E, IL-8, показатели люминолзависимой хемилюминесценции лейкоцитов, уровень секреторного иммуноглобулина А в слюне, активность глутатионпероксидазы в эритроцитах крови, супероксиддисмутазы в сыворотке крови, уровни малонового диальдегида, диеновых конъюгатов в сыворотке крови. Дети наблюдались в катамнезе в течение 12 мес. Показано, что комплексное лечение селексеном с аскорбиновой кислотой сопровождается отчетливой положительной динамикой клинических, иммунологических и метаболических показателей. Включение в комплекс восстановительного лечения селексена с аскорбиновой кислотой высоко эффективно и позволяет существенно снизить частоту последующих респираторных заболеваний верхних и особенно нижних дыхательных путей у организованных детей дошкольного возраста. Наиболее значительная эффективность селексена с аскорбиновой кислотой отмечена у детей с аллергическими заболеваниями респираторного тракта и повторными трахеобронхитами.

Проблема частых заболеваний органов дыхания у детей имеет важное медико-социальное значение. Это обусловлено высокой распространенностью данной патологии в дошкольном возрасте, существенным риском формирования хронической респираторной патологии, необходимостью выбора одновременно эффективных и доступных методов оздоровления [1, 2]. Под маской "часто болеющего ребенка" могут скрываться различные нозологии (аллергические заболевания респираторного тракта, хронические заболевания ЛОР-органов, иммунодефициты, пороки развития, наследственные заболевания органов дыхания, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь и др.), что требует дифференцированных подходов к реабилитации.

В патогенезе частых заболеваний респираторного тракта ведущее значение принадлежит задержке созревания иммунной системы, различным дефектам ее функционального состояния [3–11]. Исследования последних лет показали, что патогенетическим звеном многих заболеваний, в том числе органов дыхания, является "оксидантный стресс", сопровождающийся избыточной продукцией активных форм кислорода [12–15]. В процессе воспаления иммунокомпетентные клетки активно генерируют свободные радикалы, оказывающие выраженное бактерицидное действие. Наряду с этим при метаболических нарушениях происходят необратимые повреждения клеточных структур, а основной мишенью являются фосфолипиды мембран [14]. Активация фагоцитов

представляет собой "автокаталитический" процесс, способный привести к образованию "порочного круга" в очагах воспаления.

В нормальных условиях система перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты (ПОЛ—АОЗ) находится в равновесии, нарушающемся при воспалительном процессе. Однако состояние и динамика этих систем у детей с частыми респираторными заболеваниями практически не изучены. Вероятно, что наиболее ранней реакцией на внедрение инфекционных агентов у данной группы является активация ПОЛ, регистрируемая в виде повышения уровня диеновых конъюгат, малонового диальдегида, активности щелочной фосфатазы, сукцинатдегидрогеназы, глюкозофосфатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы [16, 17]. По данным литературы, у часто болеющих детей вне зависимости от локализации воспаления в респираторном тракте отмечается нарушение резервных возможностей АОЗ, выражающееся в снижении уровня супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы в результате усиленного их потребления [18, 19].

При окислительном стрессе происходит усиление выработки иммунокомпетентными клетками цитокинов, в том числе IL-8, что способствует развитию воспалительного процесса в респираторном тракте при хронических и аллергических болезнях легких. Отмечена прямая корреляция между уровнем IL-8, миелопероксидазы и степенью воспаления дыхательных путей при хроническом бронхите, бронхиальной астме (БА), бронхоэктазах [20]. Имеются сведения об отрицательной корреляции между уровнем ПОЛ и функцией легких у больных БА [21]. В связи с этим представляется перспективным включение в комплекс реабилитации детей с частыми заболеваниями органов дыхания средств, направленных на коррекцию иммунных и метаболических нарушений. В этом отношении весьма привлекателен селен (Se) как один из 19 эссенциальных для человека элементов, являющийся составной частью глутатионпероксидазы. В первую очередь, роль Se определяется постепенным и длительным антиоксидантным и иммуномодулирующим действием [22–24]. Доказано, что Se в малых дозах способен проявлять противоаллергический эффект, снижая действие гистамина. Кроме того, по данным современных исследований для значительного числа регионов России (Иркутская, Ленинградская, Новгородская, Псковская, Читинская, Ярославская области, Карелия, Бурятия, Красноярский и Хабаровский край) обеспеченность Se ниже оптимальной, что способствует снижению резистентности к неблагоприятным воздействиям различного генеза, прогрессированию респираторной патологии, в том числе БА [24, 25].

В настоящее время имеется ряд препаратов, содержащих органические формы Se, однако они либо включают селенит натрия, либо получены с использованием дрожжей, обладающих потенциальной сенсibiliзирующей активностью и неоптимальными

органолептическими свойствами. Особого внимания в оздоровлении детей с частыми респираторными заболеваниями заслуживает селексен с аскорбиновой кислотой, обладающий выраженной антиоксидантной активностью. В состав препарата входит селенсодержащее органическое вещество селексен (50 мкг по Se) и аскорбиновая кислота (50 мг).

Цель исследования — сравнительная оценка клинико-иммунологической и метаболической эффективности базисной и комплексной (с включением селексена с аскорбиновой кислотой) реабилитации детей в условиях санаторных групп детского сада.

Материалы и методы

Обследовано 117 детей в возрасте от 2 до 7 лет с частыми (более 4 раз в год) заболеваниями органов дыхания в условиях детских садов. Все пациенты были распределены на 3 группы: группа А — с частыми инфекциями верхних дыхательных путей (ВДП); группа В — с частыми инфекциями нижних дыхательных путей (НДП); группа С — с аллергическими заболеваниями респираторного тракта (АЗРТ), такими как аллергический ринит, (ларинго)трахеит, бронхит, БА легкой степени тяжести (интермиттирующее и персистирующее течение). Все дети наблюдались в казначестве в течение 12 мес. Исследование проводилось по единому плану, включающему общеклинические методы (анализ данных анамнеза: дебют клинических проявлений, частота, длительность, характер заболеваний и т. д.; осмотр; консультации специалистов: оториноларинголога, пульмонолога, аллерголога, фтизиатра и др.); иммунологическое обследование (определение уровня сывороточных иммуноглобулинов (Ig) А, G, M, E, IL-8, секреторного IgA (sIgA) слюны, показателей спонтанной и стимулированной *Staphylococcus epidermidis* люминолзависимой хемилюминесценции лейкоцитов — сп.ХЛ и ст.ХЛ). Для суждения об интенсивности процессов перекисного окисления липидов проводилось определение в сыворотке крови уровня малонового диальдегида (по В.Б.Гаврилову и соавт.), диеновых конъюгат. Для оценки антиоксидантной защиты выявлялись активность глутатионпероксидазы в эритроцитах крови и активность супероксиддисмутазы в сыворотке крови в тесте торможения спонтанного восстановления нитросинего тетразолия по методу *M.Nishikimi et al.* (1972) в модификации *Г.И.Клебанова и соавт.*

Изначально все обследованные пациенты были распределены по трем клинически сходным подгруппам (табл. 1):

- 1-я (контрольная) подгруппа: 35 детей получали общепринятое (базисное) оздоровительное лечение, включающее диетотерапию, режим, лечебную физкультуру, поливитамины и т. д.
- 2-я (контрольная) подгруппа: 42 ребенка получали базисное комплексное лечение, включавшее также арбидол по 1 таблетке (50 мг) 2 раза в нед. в течение 1 мес.

Таблица 1

Распределение часто болеющих детей по подгруппам в зависимости от метода восстановительного лечения

	Дети с частыми инфекциями ВДП	Дети с частыми инфекциями НДП	Дети с АЗРТ
1-я (контрольная) подгруппа детей, получавших базисный курс оздоровительного лечения	11	14	10
2-я (контрольная) подгруппа детей, получавших в комплексе реабилитации арбидол	13	14	15
3-я (основная) подгруппа детей, получавших в комплексе реабилитации арбидол + селексен с аскорбиновой кислотой	15	13	12
Итого	39	41	37

- 3-я (основная) подгруппа: 40 детей наряду с базисной реабилитацией, включавшей арбидол, получали дополнительно курс селексена с аскорбиновой кислотой по 1/2 таблетки (25 мкг по Se) ежедневно в течение 4 нед. Побочных явлений на фоне лечения не отмечено.

Было дважды проведено исследование иммунологического и метаболического статуса детей 2-й и 3-й подгрупп — перед началом оздоровительных мероприятий и в динамике через 1,5 мес. с начала лечения. Катмнез выполнен через 6 и 12 мес. Оценивалась клиническая динамика за период 6 и 12 мес. до и после лечения. При оценке эффективности учитывали количество перенесенных респираторных заболеваний, их длительность, степень тяжести, динамику патологических симптомов. Проведение данного исследования было одобрено этическим комитетом Ярославской государственной медицинской академии.

Полученные результаты обработаны с помощью пакета статистических программ *Statistica 6.0 for Windows*. Нормальность распределения проверялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Выявлялись средняя арифметическая (M), средняя ошибка (m), достоверность различий по t-критерию Стьюдента и непараметрическим критериям Вилкоксона и χ^2 .

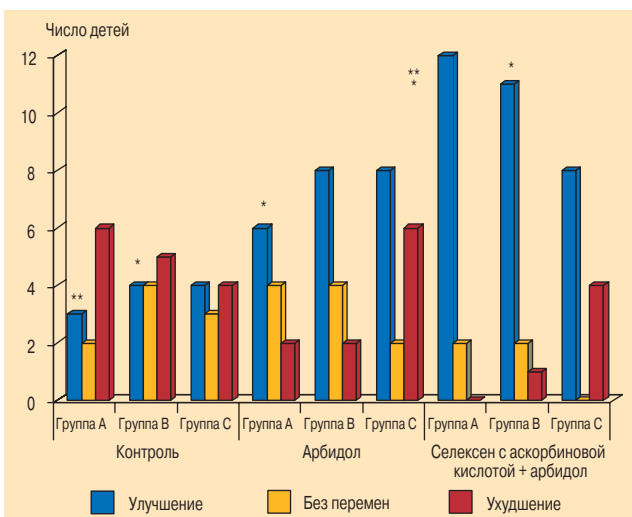


Рис. 1. Оценка эффективности комплексной реабилитации детей с частыми инфекциями респираторного тракта (в катмнезе 6 мес.) Достоверность различия по критерию χ^2 показателей эффективности по сравнению с основной группой: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

Анализ эффективности комплексного восстановительного лечения с включением селексена с аскорбиновой кислотой в сочетании с арбидолом показал, что данный метод позволил существенно снизить частоту последующих респираторных заболеваний верхних и особенно нижних дыхательных путей (рис. 1). Наиболее значительная эффективность селексена с аскорбиновой кислотой отмечена у детей с трахеобронхитами и аллергическими заболеваниями респираторного тракта. В катмнезе в течение 6 мес. в 3-й подгруппе В после курса реабилитации в 1,9 раза снизилось среднее количество перенесенных респираторных заболеваний, а также в 3,4 раза сократилась частота бронхитов ($p < 0,05$), как показано на рис. 2. У детей 3-й подгруппы С в результате включения селексена с аскорбиновой кислотой получена положительная динамика в течение 6 и 12 мес., проявившаяся в снижении количества бронхитов, обострений аллергических заболеваний (соответственно в 6 и 10 раз) ($p < 0,01$). В течение 6 мес. катмнестического наблюдения в 3-й подгруппе С существенно снизилась средняя продолжительность респираторных заболеваний ($p < 0,05$).

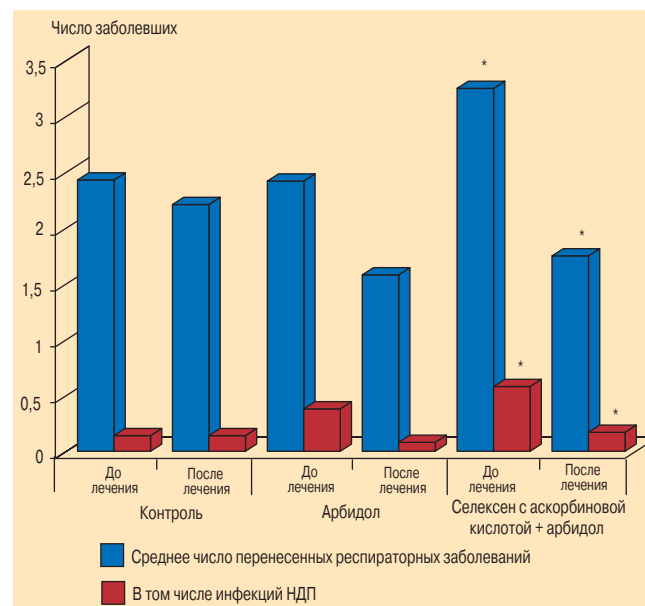


Рис. 2. Клиническая эффективность арбидола и селексена с аскорбиновой кислотой в комплексе восстановительного лечения детей с частыми инфекциями нижних дыхательных путей (в катмнезе 6 мес.) Достоверность различия показателей по критерию Стьюдента до и после лечения: * — $p < 0,05$.

При оценке иммунологических и метаболических показателей в динамике комплексной реабилитации с включением арбидола и селексена с аскорбиновой кислотой в сочетании с арбидолом показано, что в подгруппах 2-й А и 3-й А увеличился уровень сывороточного IgM (соответственно с $0,91 \pm 0,1$ до $1,3 \pm 0,15$ г/л при $p < 0,05$ и с $1,02 \pm 0,1$ до $1,28 \pm 0,15$ г/л при $p < 0,05$). У пациентов 3-й подгруппы А в динамике отмечена наиболее выраженная тенденция к активизации функциональной активности нейтрофилов (по тесту сп.ХЛ) (соответственно с $0,80 \pm 0,29$ до $1,2 \pm 0,24$ имп/мин при $p > 0,05$ и с $0,69 \pm 0,21$ до $1,29 \pm 0,35$ имп/мин при $p > 0,05$).

Кроме того, в подгруппе А, получавшей селексен с аскорбиновой кислотой, произошло более существенное восстановление антиоксидантной активности, заключающееся в менее интенсивном снижении повышенной активности глутатионпероксидазы (с $303,8 \pm 56,6$ до $114,2 \pm 20,3$ мкмоль/1гНв/мин при $p > 0,05$) и тенденции к повышению супероксиддисмутазы (с $2,95 \pm 0,33$ до $3,18 \pm 0,42$ SED при $p > 0,05$). По окончании оздоровления в этих подгруппах достигнута нормализация процессов перекисного окисления в виде снижения уровней малонового диальдегида (соответственно с $126,2 \pm 11,6$ до $59,9 \pm 11,0$ мкмоль/л ($p < 0,05$) и с $123,14 \pm 18,6$ до $93,8 \pm 24,1$ мкмоль/л ($p > 0,05$)) и диеновых конъюгатов (соответственно с $1,6 \pm 0,42$ до $1,05 \pm 0,17$ усл. ед/мл плазмы ($p > 0,05$) и с $1,99 \pm 0,15$ до $1,23 \pm 0,18$ усл. ед/мл плазмы ($p > 0,05$)).

При изучении иммунного и метаболического статуса детей группы В, получавших реабилитацию с

включением селексена с аскорбиновой кислотой, отмечена более существенная активизация кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и гуморального звена иммунитета, заключающаяся в значительном повышении уровней сп.ХЛ (с $0,66 \pm 0,21$ до $1,20 \pm 0,19$ имп/мин; $p < 0,05$), а также в тенденции к повышению ст. ХЛ, уровней IgA, IgG, IgM и sIgA ($p > 0,05$).

В динамике оздоровления в подгруппах 2-й В и 3-й В была достигнута нормализация процессов перекисного окисления в виде снижения уровней малонового диальдегида и диеновых конъюгатов на фоне восстановления антиоксидантной активности, что подтверждалось снижением активности глутатионпероксидазы ($p < 0,05$) и тенденцией к повышению активности супероксиддисмутазы (соответственно с $2,72 \pm 0,32$ до $2,92 \pm 0,35$ SED при $p > 0,05$ и с $3,03 \pm 0,36$ до $3,27 \pm 0,36$ SED при $p > 0,05$).

В результате комплексного лечения с включением селексена с аскорбиновой кислотой в подгруппе 3-й С функциональная активность нейтрофилов (в тесте сп.ХЛ) увеличилась с $0,41 \pm 0,05$ до $1,22 \pm 0,5$ имп/мин ($p < 0,05$). В подгруппах 2-й С и 3-й С в динамике снизились повышенные резервные возможности нейтрофилов в тесте ст.ХЛ (соответственно с $1,98 \pm 0,46$ до $1,68 \pm 0,61$ имп/мин при $p > 0,05$ и с $2,18 \pm 0,3$ до $1,92 \pm 0,6$ имп/мин при $p > 0,05$), что свидетельствовало о нормализации кислородзависимого метаболизма нейтрофилов. Показатели гуморального звена в данных подгруппах не изменились.

В процессе оздоровления в подгруппах 2-й С и 3-й С нормализовались процессы перекисного

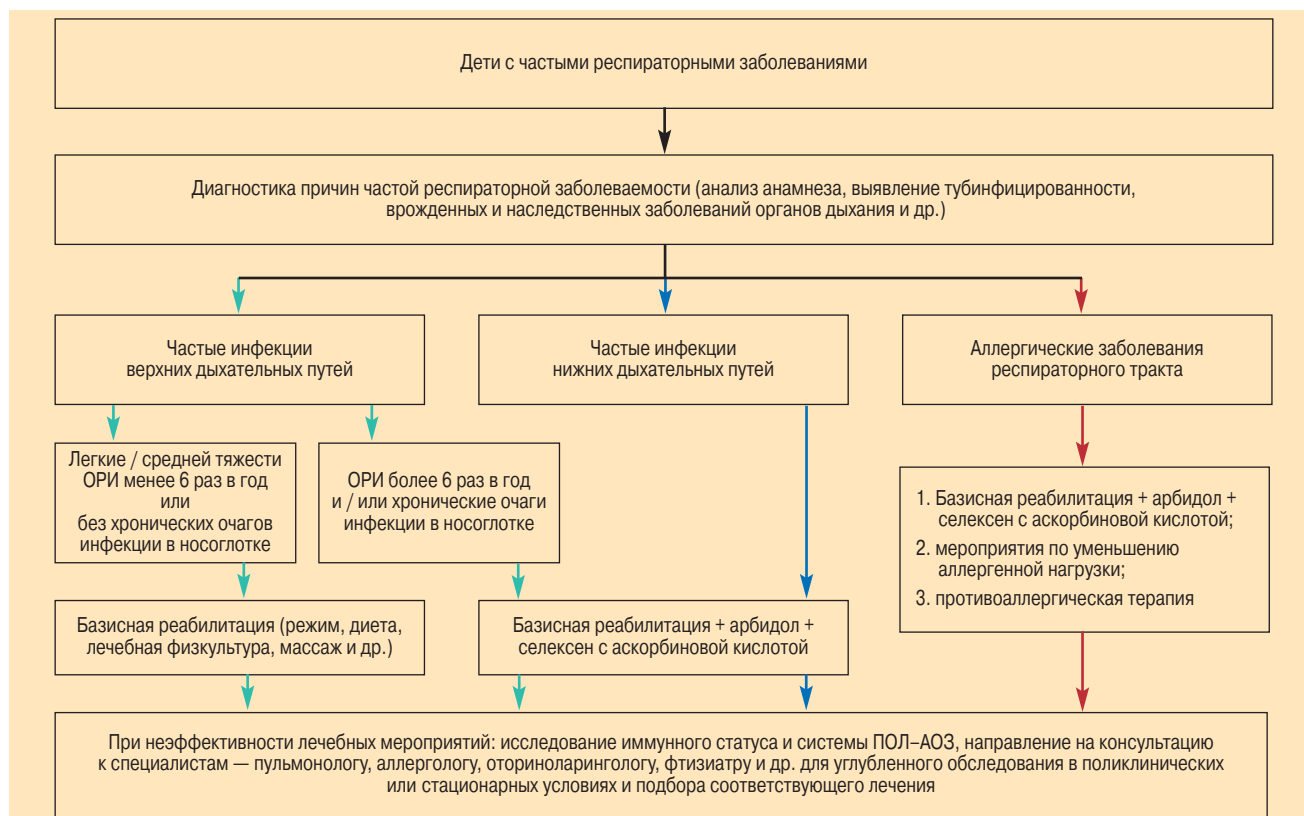


Рис. 3. Алгоритм дифференцированной комплексной реабилитации часто болеющих детей

окисления, о чем свидетельствовало снижение уровня малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, на фоне восстановления антиоксидантной активности, заключающейся в снижении повышенной активности глутатионпероксидазы (соответственно с $304,16 \pm 41,14$ до $85,54 \pm 12,0$ мкмоль/1гНв/мин при $p < 0,01$ и с $379,57 \pm 58,6$ до $109,7 \pm 9,39$ мкмоль/1гНв/мин при $p < 0,01$). У детей, получавших селексен с аскорбиновой кислотой, после реабилитации уровень активности глутатионпероксидазы имел тенденцию к более высоким показателям, чем в подгруппе 2-й С ($p > 0,05$).

Комплексное оздоровительное лечение с включением арбидола или селексена с аскорбиновой кислотой в сочетании с арбидолом снижало уровень IL-8 во всех группах и было более значимым у детей подгруппы 2-й С ($p < 0,05$), что свидетельствовало о снижении активности воспалительного процесса.

В результате сравнительного анализа эффективности различных методов восстановительного лечения на основе клинико-иммунологических и метаболических данных для повышения эффективности оказания лечебно-профилактической помощи разработан алгоритм дифференцированной комплексной реабилитации часто болеющих детей (рис. 3).

Заключение

Таким образом, наши данные определенно свидетельствуют о клинико-иммунологической и метаболической эффективности селексена с аскорбиновой кислотой в комплексе оздоровления детей с частыми заболеваниями органов дыхания. Дополнительное включение его в комплекс восстановительного лечения позволяет существенно снизить частоту последующих респираторных заболеваний верхних и особенно нижних дыхательных путей у организованных детей дошкольного возраста. Наиболее значительная эффективность селексена с аскорбиновой кислотой отмечена у детей с аллергическими заболеваниями респираторного тракта и повторными трахеобронхитами.

Литература

- Hendley J.O. Epidemiology, pathogenesis and treatment of the common cold. *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* 1998; 9: 50–55.
- Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации: Руководство для врачей. М.; 2001.
- Стефани Д.В., Виноградова Т.В., Ружицкая Е.А. и др. Функциональная клиническая иммунология — перспективное направление современной науки. *Иммунология* 2002; 23 (3): 164–166.
- Мизерницкий Ю.Л. Иммунологические аспекты бронхолегочной патологии у детей (взгляд клинициста). В кн.: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М., 2003; вып. 3: 100–104.
- Forman H.J., Torres M. Reactive oxygen species and cell signaling. Respiratory burst in macrophage signaling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 4–8.

- Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Длительно и часто болеющие дети. *Рус. мед. журн.* 2002; 10 (3): 125–127.
- Иммуноткорректирующая терапия часто болеющих детей мегаполисов / Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Торшхоева Р.М. и др. М.; 2005.
- Пикуза О.И., Королева О.И., Шошина И.Г. Состояние бактерицидной системы оральных нейтрофилов и колонизационной резистентности полости рта при острых бронхитах у детей. *Рос. педиатр. журн.* 2004; 5: 17–19.
- Pilette Ch., Durham S.R., Vaerman J.P., Sibille Y. Mucosal immunity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. A role for immunoglobulin A? *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004; 1: 125–135.
- Akikusa J.D., Kemps A.S. Clinical correlates of response to pneumococcal immunization. *J. Paediatr. Child Hlth* 2001; 37 (4): 382.
- Большот Ю.К., Алифанова С.А., Бордий Т.А. и др. Иммунологические особенности детей с хронической и рецидивирующей патологией органов дыхания. *Вопр. совр. педиатр.* 2006; 5 (1): 68–69.
- Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободно-радикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Кардиология* 2000; 7: 48–61.
- Young I.S., Woodside J.V. Antioxidants in health and disease. *J. Clin. Pathol.* 2001; 54 (3): 176–186.
- Comhair S.A., Erzurum S.C. Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2002; 283: 246–255.
- Маянский А.Н., Пикуза О.И. Клинические аспекты фагоцитоза. Казань: Магариф; 1993.
- Лучанинова В.Н., Транковская Л.В. Комплексная оценка состояния здоровья детей на фоне техногенной нагрузки. *Рос. педиатр. журн.* 2004; 1: 29–34.
- Ахметвалеева Ю.Н., Петрова Г.К., Галимова Р.М. Окислительный стресс и антиоксидантная система сыворотки крови при различных формах острого бронхита у детей. *Вопр. совр. педиатр.* 2006; 5 (1): 36.
- Kinnula V.L., Crapo J.D. Superoxide dismutases in the lung and human lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1600–1619.
- Marzal L.E., Rehder J., Newburger P.E., Condino-Neto A. Superoxide release and cellular glutathione peroxidase activity in leukocytes from children with persistent asthma. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2004; 37 (11): 1607–1613.
- Barnes P.J., Chowdhury B., Kharitonov S.A. et al. Pulmonary Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 6–14.
- Boots A.W., Haenen G.R.M.M., Bast A. Oxidant metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 14–27.
- Bhaskaram P. Micronutrient malnutrition, infection, and immunity: an overview. *Nutr. Rev.* 2002; 60 (5, pt 2): 40–45.
- Arthur J.R., McKenzie R.C., Beckett G.J. Selenium in the immune system. *J. Nutr.* 2003; 133 (5, suppl. 1): 1457–1459.
- Beck M.A., Levander O.A., Handy J. Supplement: 11th International symposium on trace elements in man and animals. Selenium deficiency and viral infection. *J. Nutr.* 2003; 133: 1463–1467.
- Решетник Л.А., Парфенова Е.О. Биогеохимическое и клиническое значение селена для здоровья человека. *Микроэлементы в мед.* 2001; 2 (2): 2–8.

Поступила 29.03.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.2-053.2-07:616-008.93-085