

А.Е. Абатуров, д.м.н., профессор, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр;
С.П. Криволустов, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. О.О. Богомольца, г. Киев;
Т.А. Крючко, д.м.н., профессор, ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

Фитопрофилактика развития острых респираторных заболеваний у детей

Острые респираторные инфекции (ОРИ) на протяжении последних десятилетий занимают первое место в структуре острой инфекционной патологии у детей [4, 5] – их доля достигает 90%. Разнообразие и многочисленность возбудителей инфекционных заболеваний, с которыми постоянно сталкивается слизистая оболочка респираторного тракта (в среднем городской житель во время вдоха вдыхает не менее 10^4 - 10^5 различных микроорганизмов), предполагает наличие сложной организации локальной защиты дыхательной системы.

➔ В настоящее время патоморфоз ОРИ у детей характеризуется склонностью к повторным инфекциям и осложненному течению, вероятно, отражая дефицитность активности неспецифических механизмов противoinфекционной защиты детского организма. В связи с этим полагают, что для обеспечения эффективности саногенетического процесса необходимо использование препаратов, оказывающих благоприятное действие на иммунную систему, которое способствует элиминации патогена и разрешению воспаления. К природным иммуномодуляторам относят фитопрепараты, которые действуют более мягко, чем синтетические, обладают широким терапевтическим диапазоном, характеризуются низким риском неблагоприятных реакций и меньшей степенью взаимодействия с другими фармацевтическими средствами. В настоящее время фитопрепараты рассматриваются как самые безопасные иммуномодуляторы [1]. Одним из наиболее известных иммуностимулирующих средств растительного происхождения является Имупрет (Бионорика АГ, Германия), прежнее название – Тонзилгон Н. Это фитониринговый препарат, т. е. высококачественное натуральное средство с полностью изученными и доказанными свойствами растений, высокой клинической эффективностью, безопасностью при длительном применении [2]. Имупрет – комбинированный фитопрепарат, содержащий специальный экстракт BNO 1030, стандартизованный по содержанию биологически активных веществ лекарственных растений: корня алтея, цветков ромашки, травы хвоща полевого, листа ореха, травы тысячелистника, коры дуба и травы одуванчика. Фармакологические свойства препарата проявляются, кроме иммуномодулирующего,

противовирусным, антибактериальным, противовоспалительным, пролиферативным и вяжущим эффектами [3].

Несмотря на многочисленные исследования как эффективности, так и механизма действия экстракта BNO 1030, остается недостаточно изученным его влияние на неспецифические механизмы защиты организма ребенка.

Цель исследования – изучить клинико-иммунологическую эффективность терапии экстракта BNO 1030 у детей с частыми ОРИ в интеркуррентном периоде.

Материалы и методы

Нами изучалась профилактическая эффективность экстракта BNO 1030. В рамках ограниченного клинического исследования было обследовано 128 детей в возрасте от 3 до 14 лет. Экстракт BNO 1030 назначался в форме капель для перорального применения или в форме таблеток, покрытых оболочкой. Препарат рекомендовался детям в возрасте от 4 до 6 лет по 10 капель 5-6 раз в сутки; детям от 6 до 14 лет – по 1 таблетке или по 15 капель 5-6 раз в сутки на протяжении 4 недель перед сезоном повышенной заболеваемости ОРИ (сентябрь-октябрь). Катамнестическое наблюдение проводилось на протяжении 12 месяцев после окончания терапии экстрактом BNO 1030. Ни у одного ребенка не было зафиксировано непереносимости препарата или побочных эффектов при его применении.

Уровень экспрессии гена TLR4 определяли при помощи метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью окрашивания SYBR Green I. В качестве референтного эквивалента использовали ген β -актина. Для анализа данных применяли относительный C_p -метод с расчетом по формуле: $\Delta C_p = C_p(TLR4) - C_p(\beta\text{-актина})$. С целью определения экспрессии NF- κ B CD40⁺ клетками суспензию

моноклональных антителами (мкАТ) к поверхностным антигенам CD40. До 50 мкл суспензии (10^5 клеток) добавляли 5 мкл мкАТ, меченных FITC, против CD40 (Caltag, США) и инкубировали 20 мин при 4 °С. Затем клетки отмывали путем центрифугирования с 1 мл фосфатно-солевого буфера (ФСБ) при 1500 об/мин в течение 5 мин. Ресуспендированные клетки фиксировали раствором (Caltag, США) 20 мин при 4 °С. Пермеабиллизацию проводили при наличии мкАТ против субъединицы р65 молекулы NF-κB (BD Biosciences Pharmingen, США) в течение 40 мин при 4 °С. После однократного отмывания до ресуспендированных клеток добавляли другие мкАТ, меченные PE (Caltag, США). Выполнив 20-минутную инкубацию, клетки отмывали, добавляли 0,5 мл ФСБ и анализировали пробы на проточном цитофлуориметре EPIC LX-MCL (Beckman Coulter, США), используя программу System ITM Software. Для возбуждения флуоресценции использовали аргоновый лазер с длиной волны 488 нм. Дополнительно к флуоресцентным параметрам проводили регистрацию прямого и бокового светорассеяния клеток, что позволяло исключать из анализа конгломераты клеток, их обломки. Определение экспрессии NF-κB в лимфоцитах и экспрессии гена TLR4 проводилось в НИИ генетических и иммунных основ развития патологии и фармакогенетики ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия» (г. Полтава). Для оценки концентрации в сыворотке крови sCD14 и сывороточных IgA, IgM, IgG применяли метод твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) (лаборатория «Диагностический центр медицинской академии», г. Днепр).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакетов компьютерных статистических программ Matstat, Statistica 6.0. При изучении значимости различий статистических выборок использовались пара- и непараметрические критерии. Достоверность различий при распределении, отличном от нормального, оценивалась с помощью U-критерия Манна-Уитни; для данных с нормальным распределением – t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На основании проведенного исследования установлено, что у детей, принимавших на протяжении 4 недель экстракт BNO 1030, отмечалось достоверное снижение (практически в 2,3 раза) кратности ОРИ в течение года катарального наблюдения и длительности одного респираторного эпизода на $2,5 \pm 0,2$ дня. В целом общая сумма дней всех инфекционных эпизодов уменьшилась с $47 \pm 3,4$ до $26 \pm 2,8$ суток. Достоверно уменьшилось количество назначений антибиотиков: с $3,4 \pm 0,4$ до $1,6 \pm 0,2$ раза в год ($p < 0,05$). Также нами было отмечено, что ОРИ у детей, получивших профилактический курс экстракта BNO 1030, преимущественно протекали легко (частота легкого течения последующих ОРИ увеличилась с 55,9 до 75,0%) и без развития бактериальных осложнений. У детей из группы риска относительно возникновения рецидивирующего бронхита клиническое улучшение обусловлено за счет уменьшения кратности эпизодов острого бронхита в 1,3 раза в течение года и кратности эпизодов ОРИ в 2,1 раза в среднем.

Полученные нами данные свидетельствуют, что после профилактического приема экстракта BNO 1030 происходило достоверное повышение концентрации молекулы sCD14 в сыворотке крови на фоне практически неизменного уровня экспрессии TLR4 (табл. 1).

Таблица 1. Влияние применения экстракта BNO 1030 на уровень концентрации молекулы sCD14 и экспрессии рецептора TLR4

Показатель	До лечения экстрактом BNO 1030	После лечения экстрактом BNO 1030
sCD14 нг/мл	8009,5±601,8	19033,3±1231,3*
TLR4	1,39±0,12	1,11±0,07

*Примечания: TLR4 – экспрессия TLR4 в условных единицах по отношению к β-актину (D Cp); sCD14 – концентрация растворимого CD14 в нг/мл; *статистически достоверно ($p < 0,05$) увеличенный уровень концентрации sCD14 по сравнению с уровнем ее содержания до лечения экстрактом BNO 1030.*

У детей с частыми респираторными инфекциями после курса профилактики экстрактом BNO 1030 наблюдалось достоверное снижение активности провоспалительного фактора транскрипции NF-κB (табл. 2).

Таблица 2. Влияние применения экстракта BNO 1030 на активность фактора транскрипции TLR4

Показатель	До лечения экстрактом BNO 1030	После лечения экстрактом BNO 1030
NF-κB	44,4±2,4	31,4±3,1*

*Примечание: *статистически достоверно ($p < 0,05$) сниженный уровень активности фактора транскрипции NF-κB (относительные единицы) по сравнению с ее уровнем до лечения экстрактом BNO 1030.*

Таким образом, назначение экстракта BNO 1030 детям обуславливает снижение риска возникновения ОРИ и способствует благоприятному течению заболевания. По всей вероятности, под влиянием экстракта BNO 1030 происходит усиление продукции молекулы sCD14, которая предупреждает взаимодействие патогенассоциированных молекулярных структур инфекционных агентов с mCD14 и препятствует активации TLR4-ассоциированных молекулярных провоспалительных путей макроорганизма.

Применение экстракта BNO 1030 не сопровождалось изменением уровня концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови пациентов.

Выводы

Назначение детям экстракта BNO 1030 на протяжении одного месяца в предэпидемический период снижает индивидуальную вероятность развития ОРИ, а в случае заболевания способствует более легкому и неосложненному течению последующих респираторных эпизодов.

Терапия с применением экстракта BNO 1030 сопровождается противовоспалительным эффектом за счет усиления продукции растворимой молекулы CD14, которая препятствует активации TLR4-ассоциированных молекулярных провоспалительных путей макроорганизма. ■

Список литературы находится в редакции.