

С.О. Ключников¹, А.П. Продеус², И.А. Снимщикова³

¹ Российский государственный медицинский университет, Москва

² ВКНЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, Москва

³ Медицинский институт Орловского государственного университета

Клинико-иммунологические обоснования целесообразности применения β -каротина у детей дошкольного возраста

Контактная информация:

Ключников Сергей Олегович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней № 3 РГМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 125008, Москва, Б. Академическая, д. 28, тел.: (495) 153-37-53

Статья поступила: 23.12.2009 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

32

В статье приведены результаты наблюдения за детьми дошкольного возраста, у которых в комплексе оздоровительных мероприятий использовался препарат β -каротина Веторон. Специальное иммунологическое обследование показало, что препарат не оказывает специфического стимулирующего влияния на иммунную систему детей в возрасте от 3 до 6 лет. Однако целесообразность его применения в качестве неспецифического средства для профилактики респираторных заболеваний подтверждается повышением продукции интерферона γ , вероятно, вследствие неспецифической активации или модуляции NK клеток.

Ключевые слова: дети, β -каротин, интерферон.

В исследованиях, выполненных в 2007–2009 гг., было показано, что в Москве дети дошкольного возраста в амбулаторных условиях подвергаются чрезмерной и часто нерациональной лекарственной нагрузке [1]. Наиболее популярными (скорее, даже лидерами) в перечне назначаемых участковыми

педиатрами лекарственных средств являются антибактериальные, антигистаминные и иммуномодулирующие препараты [1]. Наряду с целым рядом организационно-юридических и методических аспектов особую актуальность приобретает безопасность применяемых препаратов. Поэтому необходимы научные доказа-

S.O. Klyuchnikov¹, A.P. Prodeus², I.A. Snimshchikova³

¹ Russian State Medical University, Moscow

² Russian Clinical Scientific Center of Children's Oncology, Hematology and Immunology, Moscow

³ Medical Institute, Orel State University

Clinical and immunological substantiation of β -carotene use in pre-school children

The article presents the results of an observation of pre-school children, treated with β -carotene (Vetoron) in complex of sanitary measures. Special immunological examination showed that the medication has not specific stimulating influence on immune system in children 3–6 years old. The advisability of its administration as a non-specific medication for the prophylaxis of respiratory diseases is confirmed by the increase of γ -interferon production, probably due to non-specific activation or modulation of NK-cells.

Key words: children, β -carotene, interferon.

тельства целесообразности применения средств, оказывающих комплексное влияние на организм ребенка, в связи с чем уменьшается риск избыточной лекарственной нагрузки.

Определенный интерес могут представлять вещества природного происхождения, например β -каротин. За последние два десятилетия накоплены убедительные данные о том, что, проявляя иммуномодулирующую и антиоксидантную активность, комплексные препараты, содержащие β -каротин, витамин С и водорастворимый витамин Е (Веторон и Веторон-Е), оказывают также противовоспалительное и адаптогенное действие, способствуют нормализации липидного обмена и более быстрой регенерации поврежденных слизистых оболочек. Показано, что применение в течение одного месяца у часто болеющих детей в дозе 0,5 мг 2% раствора β -каротина способствовало двукратному снижению уровня продуктов перекисного окисления липидов и достоверному повышению антиоксидантной активности плазмы крови [2]. Указанные биохимические изменения сопровождались существенным улучшением клинических характеристик у детей (самочувствие, функциональное состояние, сон, аппетит) при сокращении длительности и кратности заболеваний. Сходные клинические наблюдения были получены и сотрудниками НИИ гриппа РАМН, которые показали, что среди детей, принимавших препараты β -каротина, не только снижается заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), но и сокращается продолжительность заболевания, уменьшается выраженность клинической симптоматики, значительно реже развиваются осложнения [3].

Д. Б. Утешев пришел к заключению, что β -каротин проявляет себя как «истинный» иммуностимулятор, повышающий иммунный потенциал организма, независимо от вида антигенов при первичном и вторичном экспериментальном иммунодефиците [4]. Автором установлено дозозависимое антианафилактическое действие при местном применении, противоаллергическое и противовоспалительное — при ингаляционном введении. Механизмы фармакологического эффекта могут быть связаны с антипролиферативной и проапоптотической активностью *in vitro* в отношении лимфоцитов и торможением функциональной активности тромбоцитов.

Сочетанное применение β -каротина и аскорбиновой кислоты позволяет в 2 раза снизить потребность в антигистаминных препаратах у детей, страдающих атопическим дерматитом. При этом предупреждается повышение аллергенспецифического и общего иммуноглобулина Е, снижается аллергенспецифическая назальная и кожная реактивность, наблюдается оптимизация процессов перекисного окисления липидов [5]. Более того, наряду с достижением баланса в клеточном звене иммунитета на фоне приема препарата β -каротина у детей раннего возраста, даже при тяжелых формах атопического дерматита, отмечена тенденция к сокращению средней продолжительности рецидивов, а при повторных курсах лечения — достоверное снижение индекса SCORAD [6].

Целью настоящего исследования явилось изучение дополнительных преимуществ применения витаминного комплекса, содержащего β -каротин, витамин С и водорастворимый витамин Е, у детей дошкольного возраста.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Наблюдали 45 детей (26 девочек и 19 мальчиков) в возрасте от 3 до 6 лет (средний возраст $4,6 \pm 2,0$ года). Дети были объединены в 2 группы: 1-я (основная) — 25 детей, получавших Веторон (АКВИОН, Россия); 2-я (группа сравнения) — 20 детей, у которых какие-либо иммуностимулирующие препараты не применялись.

Проводили тщательное динамическое клиническое наблюдение, при котором учитывали общее состояние, жалобы, аппетит, характер сна, признаки астенизации и др. Всем детям исходно и через 21 день было проведено специальное иммунологическое исследование. Витаминный препарат применяли в возрастной дозе по 0,1 мл (3–4 капли) однократно в течение 21 дня. Из исследования были исключены 6 детей 1-й группы (2 ребенка перенесли ОРВИ, 4 детей забрали родители до завершения программы в связи с отъездом из города в отпускной период) и 4 ребенка из 2-й группы (1 ребенок перенес ОРВИ; 3 детей забрали родители). После первичного анализа уровня иммуноглобулинов из исследования также были исключены в каждой группе по 1 ребенку, имеющему значительные отклонения лабораторных показателей от нормальных значений (состояния, по предварительным данным, отнесенные к иммунодефицитным).

Специальное исследование позволило провести комплексный анализ состояния иммунной системы детей. В частности, определяли концентрации иммуноглобулинов А, М и G (методом радиальной иммунодиффузии по Манчини), а также уровни интерлейкинов (ИЛ) 1 β , ИЛ 4, ИЛ 6, фактора некроза опухоли (ФНО) α и интерферона (ИФН) γ в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (набор реагентов ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург). Исследование фенотипа клеток в периферической крови проводили методом проточной цитофлуориметрии, при этом определяли число CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ и CD16+ лимфоцитов.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью программы BioStat (AnalystSoft, США). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартная ошибка. Проверка гипотез о равенстве средних двух независимых групп проводилась с помощью *t*-критерия Стьюдента, при сравнении значений количественных признаков до и после назначения витаминного препарата — *t*-критерия Стьюдента для связанных выборок. Частоты дискретных признаков в независимых группах сравнивались с помощью критерия Пирсона χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинико-anamnestических характеристик показал, что преобладающее большинство детей относятся ко 2-й диспансерной группе здоровья. Выявлено всего 4 (из 45) практически здоровых ребенка — 1-я диспансерная группа здоровья. Структура хронических заболеваний детей представлена в табл. 1. У большинства детей имелось сочетание различных патологических состояний. Обращает на себя внимание, что лишь немногие дети состояли на диспансерном учете у специалистов и получали профилактическое и другое лечение.

Таблица 1. Структура хронических заболеваний у обследованных детей (в %)

Патологические состояния и заболевания	1 группа	2 группа
Увеличение аденоидных вегетаций I–II степени	36	30
Гипертрофия миндалин I–II степени	28	25
Функциональные изменения сердечно-сосудистой системы	44	25
Патология ЖКТ (дискинезия желчевыводящих путей, хронический гастрит, реактивные изменения поджелудочной железы)	24	10
Патология мочевыводящей системы (хронический цистит, дисметаболическая нефропатия)	8	10
Патология костно-мышечной системы (нарушение осанки, плоско-вальгусные стопы)	32	30
Часто болеющие дети	40	35
Энурез	12	20
Атопический дерматит	16	15
Бронхиальная астма	4	–
Лекарственная аллергия (к антибиотикам, витаминам группы В и др.)	12	10

По итогам клинического наблюдения у большинства детей в обеих группах отмечена положительная динамика клинических признаков: улучшились сон, аппетит; зафиксирована минимизация астенических признаков. Статистически значимых различий по частоте указанных признаков между группами отмечено не было, так как всем детям в летний период проводили оздоровительные мероприятия, в той или иной мере положительно влияющие на организм. При этом необходимо учитывать субъективный характер перечисленных выше признаков, особенно у детей в возрасте 3–6 лет.

У детей основной группы и группы сравнения отсутствовали статистически значимые различия в динамике уровня иммуноглобулинов, что объясняется, главным образом, относительно большим диапазоном колебаний индивидуальных значений. Можно говорить лишь о некоторой тенденции увеличения уровня IgA (с 0,94 до 1,04 г/л), что вполне согласуется с литературными данными о влиянии иммуномодулирующих средств на абсолютные показатели уровня иммуноглобулинов [7, 8]. Тем не менее определение их содержания позволяет исключить детей с первичными иммунодефицитными состояниями и выраженными вторичными нарушениями иммунной системы.

Классическая программа объективной оценки состояния иммунитета включает обязательное цитофлюорометрическое определение CD-антигенов лимфоцитов периферической крови и является «золотым стандартом» обследования больных с первичными иммунодефицитными состояниями, в том числе: Т клеток (CD3+), Т хелперов (CD4+), Т киллеров (CD8+), NK клеток (CD16+/CD56+), В лимфоцитов (CD 19+, CD20+, CD72+).

Результаты выполненного в начале исследования фенотипирования клеток свидетельствовали об отсутствии среди детей пациентов с серьезными нарушениями иммунной системы (первичными или вторичными иммунодефицитными состояниями), за исключением двух указанных выше случаев. При этом необходимо признать,

что применение препарата β-каротина не привело в последующем к каким-либо принципиальным сдвигам в уровне лимфоцитов периферической крови. Обсуждая данный аспект, важно принимать во внимание, что реакции иммунной защиты многократно «эшелонированы» и дублированы. Поэтому при ослаблении отдельного звена данный процесс зачастую не проявляется какими-либо клиническими признаками и, вероятно, не имеет непосредственного значения для организма в целом, так как компенсируется другими звеньями [9].

До сих пор в иммунологии не появилось надежных способов прогнозирования направления и темпов развития иммунного ответа и его эффективности на уровне целостного организма [9, 10]. Мы вынуждены согласиться с мнением ведущих экспертов об отсутствии четкого параллелизма между сдвигами в отдельно анализируемых звеньях иммунитета (*in vitro*) и целостным иммунным ответом организма (*in vivo*), что неоднократно доказывалось в работах последних лет. В частности, сходные с нашими данными получены результаты при исследовании влияния растительного биогенного стимулятора эхинацеи на показатели клеточного иммунитета у детей [11].

Результаты проведенных нами специальных иммунологических исследований по определению уровня цитокинов в сыворотке крови представлены в табл. 2.

Несмотря на выявленные отклонения в уровне цитокинов у отдельных детей, статистически значимых изменений большинства изученных показателей в группах исследования выявлено не было. Отсутствие выраженного влияния β-каротина на цитокиновый обмен неоднократно продемонстрирован как в отечественных, так и в зарубежных публикациях [2, 12, 13]. Кроме того, ранее было установлено, что возникающие при каких-либо условиях «минорные» нарушения могут хорошо компенсироваться другими звеньями иммунитета. Поэтому повышенная восприимчивость к инфекциям развивается

Таблица 2. Содержание цитокинов в сыворотке крови у обследованных детей

Показатель	Исходно, пг/мл		Через 21 день, пг/мл	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
ИЛ 1 β	53 \pm 6	56 \pm 7	36 \pm 8	45 \pm 8
ИЛ 4	30 \pm 4	28 \pm 4	26 \pm 4	27 \pm 3
ИЛ 6	7 \pm 2	8 \pm 3	6 \pm 2	7 \pm 4
ФНО α	45 \pm 6	48 \pm 6	41 \pm 5	46 \pm 6
ИФН γ	24 \pm 4	25 \pm 6	32 \pm 5*	27 \pm 5

Примечание.

* $p < 0,01$ — по сравнению с исходным значением.

лишь при действии дополнительных неблагоприятных факторов, например социально-гигиенических. По мнению ведущих специалистов-иммунологов, большинство выявляемых «минорных» нарушений весьма нестойкие [14, 15]. И вряд ли стоит их относить именно к нарушениям системы.

При этом нужно признать, что наблюдаемое на фоне терапии препаратом β -каротина одновременное увеличение содержания ИФН γ , а также некоторая тенденция

к снижению уровня ИЛ 4 и ФНО α может рассматриваться при некоторых допущениях как переключение иммунного ответа Th2-типа на Th1-тип. Возможности реализации таких функциональных трансформаций чаще выявляются у детей при заболеваниях, сопровождающихся значительным напряжением иммунной системы и доминированием аллергических механизмов (бронхиальная астма, дермо-респираторный синдром и др.). В наших наблюдениях такие проявления (отяго-

щенный аллергологический анамнез, атопические состояния, лекарственная аллергия) встречались примерно у каждого 3-го ребенка (28%).

Исходная концентрация ИЛ 1 β у детей варьировала в диапазоне от 1,15 до 5,36 пг/мл и не различалась в группах сравнения ($p > 0,05$). Однако анализ в подгруппах показал, что у детей, подверженных частым простудным заболеваниям, количество ИЛ 1 β было несколько выше, чем у их редко болеющих сверстников. После терапии зарегистрировано снижение этого показателя, но только в группе, получавшей препарат β -каротина, — с 53 ± 6 пг/мл (исходно) до 36 ± 8 пг/мл (после лечения; $p < 0,05$).

С учетом существенной роли системы ИФН в противовирусной защите организма вполне обоснованными выглядят предположения, что одним из факторов, определяющих высокую частоту ОРВИ у часто болеющих детей, является нарушение у них процесса продукции ИФН. Об этом могут свидетельствовать данные о динамике концентрации ИФН γ . Так, например, если в основной группе отмечено повышение уровня этого цитокина, то в группе сравнения изменения показателя оставались в пределах статистической ошибки (табл. 2). Индивидуальный анализ результатов свидетельствует о том, что повышение и (или) нормализация исследуе-

мых иммунологических показателей наблюдается, как правило, у детей с исходно более низким уровнем, что позволяет предполагать наличие иммуномодулирующего эффекта у изучаемого препарата. Подтверждение именно иммуномодулирующего эффекта β -каротина было показано как в отечественных, так и в зарубежных публикациях [3, 13, 16].

Таким образом, по результатам комплексной клинико-иммунологической оценки эффективности препарата Веторон можно отметить, что при его применении в качестве неспецифического средства для профилактики респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста нет необходимости проведения дополнительных исследований состояния иммунной системы. Витаминный комплекс не оказывает специфического стимулирующего влияния на иммунную систему детей в возрасте от 3 до 6 лет. Эффект витаминного препарата, предположительно, реализуется путем неспецифической активации, возможно модуляции, NK клеток, обуславливая, в конечном итоге, повышение продукции ИФН γ . Препарат не вызывает побочных эффектов и может применяться даже у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом, атопическими заболеваниями и лекарственной аллергией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ключников С.О., Барсукова М.В., Суюндукова А.С. и др. «Лекарственная нагрузка» у детей в амбулаторных условиях // Вестник РГМУ. Специальный выпуск. 2008. С. 182–183.
2. Плаксин В.А. Влияние синтетического β -каротина на клинико-иммунологические параметры часто болеющих детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Архангельск, 1998. 23 с.
3. Погабало А.В. Иммунотропная активность природного карнитин-токоферолового комплекса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. 25 с.
4. Утешев Д.Б. Изучение влияния бета-каротина на некоторые звенья иммунного воспаления в эксперименте: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Купавна, 1999. 46 с.
5. Данилычева И.В. Сравнительная клинико-иммунологическая характеристика специфической иммунотерапии поллинозов водно-солевыми аллергенами из пыльцы тимфеевки в сочетании с бета-каротином и аскорбиновой кислотой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997. 23 с.
6. Веркович Н.В. Иммунал и Веторон в комплексной терапии детей первых трех лет жизни, больных атопическим дерматитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. 22 с.
7. Романюк Ф.П., Калинина Н.М., Жерносеков И.И. Эффективность иммуномодулятора Деринат у детей, подверженных частым респираторным инфекциям // Современная педиатрия. 2009. Т. 1, № 23. С. 49–52.
8. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Нагиева Ф.Г. и др. Клинико-иммунологическая эффективность иммуномодулятора ИРС19 у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями // Педиатрическая фармакология. 2003. Т. 1, № 2. С. 15–19.
9. Козлов И.Г. Ренессанс иммуностимулирующей терапии // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. 2008. № 2. С. 4–13.
10. Иммунокоррекция в педиатрии. Открытые дискуссии по актуальным проблемам в педиатрии. Дискуссия № 3 (26.10.2006) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2007. № 6. С. 95–106.
11. Сенцова Т.Б. Иммуномодуляторы в общей врачебной практике // Consilium Medicum. Педиатрия. 2006. Т. 8, № 10. С. 16–19.
12. Janeway C., Bottomly K., Babich J. et al. Quantitative variation in Ia antigen expression plays a central role in immune regulation // Immunology Today. 1984. № 5. P. 99–104.
13. Santos M., Gaziano J.M., Leka L.S. et al. Beta-carotene-induced enhancement of natural killer cell activity in elderly men: an investigation of the role of cytokines // Am. J. Clin. Nutr. 1998. V. 68, № 1. P. 164–170.
14. Ковальчук Л.В. Иммуноterapia в педиатрической практике. Лекции по педиатрии / Под ред. В.Ф. Демина, С.О. Ключникова, Г.А. Самсыгиной, О.В. Зайцевой. М.: РГМУ, 2005. Т. 5. С. 292–312.
15. Ярцев М.И., Яковлева К.П., Плахтиенко М.В. Клинико-лабораторная оценка иммунитета у детей и подходы к иммуномодулирующей терапии // Consilium Medicum. Педиатрия. 2006. Т. 8, № 1. С. 9–15.
16. Vujanovic N.L., Nagashima S. Nonsecretory apoptotic killing by human NK cells // J. Immunol. 1996. V. 157. P. 1117–1126.