А.Л. Фроленко¹, А.И. Смолягин², И.Н. Чайникова², О.В. Никитина³¹ Областная детская клиническая больница, Оренбург, Российская Федерация² Оренбургская государственная медицинская академия, Российская Федерация³ Детская городская клиническая больница, Оренбург, Российская Федерация

Опыт применения поливитаминов у часто болеющих детей

Контактная информация:

Фроленко Анна Львовна, заведующая отделением кардиоревматологии Областной детской клинической больницы г. Оренбурга, главный внештатный специалист - детский кардиолог Министерства здравоохранения Оренбургской области

Адрес: 460000, Оренбург, ул. Рыбаковская, д. 3, тел.: (83532) 57-20-05, e-mail: annafr@mail.ru

Статья поступила: 13.09.2012 г., принята к печати: 05.10.2012 г.

Исследовано влияние комплексного препарата, содержащего β-каротин, витамины Е и С, на клинко-иммунологические параметры часто болеющих детей в возрасте от 3 до 6 лет. Отмечено снижение частоты и длительности эпизодов заболеваний респираторного тракта у детей, получавших витаминный комплекс. Установлена положительная динамика фагоцитарных показателей и содержания циркулирующих иммунных комплексов у данных пациентов.

Ключевые слова: часто болеющие дети, острые респираторные инфекции, поливитамины, β-каротин.

(Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (5): 24–27)

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее частая причина обращения к педиатру — очередной эпизод острой респираторной инфекции (ОРИ) у ребенка. К группе часто болеющих (ЧБД) относят детей в возрасте до 1 года, если они болеют ОРИ 4 и более раз в год; детей в возрасте от 1 года до 3 лет с эпизодами ОРИ 6 и более раз; от 3 до 5 лет — 5 и более раз; старше 5 лет — 4 и более раз в год [1]. По данным других авторов, частота ОРИ до 8 раз в год является нормальным показателем для детей дошкольного и младшего школьного возраста, посещающих детские учреждения [2]. Некоторые врачи включают в эту же группу детей, у которых заболевание протекает длительно — более 14 дней. В настоящее время разработаны и широко используются индексы для включения ребенка в группу ЧБД. Одним из них является инфекционный индекс (ИИ), определяемый как отношение суммы всех эпизодов ОРИ в течение года к возрасту ребенка, значение которого в норме колеблется от 0,2 до 0,3, а в группе ЧБД — от 1,1 до 3,5.

По клиническим особенностям выделяют 3 основных типа ЧБД.

- **Соматический.** Причина формирования — перинатальная энцефалопатия и аллергический диатез, частота ОРИ — 8 и более раз в год. Заболевания протекают с выраженной интоксикацией, высокой температурой тела, фебрильными судорогами, сопровождаются инфекцией нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии), в период реконвалесценции отмечается длительный кашель.
- **Оториноларингологический.** Предрасполагающие факторы — осложнения в раннем онтогенезе и лимфатический диатез. ОРИ регистрируют с частотой 4–6 раз в год, они характеризуются длительным и волнообразным течением.
- **Смешанный.** Для них типичен полисистемный и полиорганный характер отклонений в состоянии здоровья [3].

Данные об изменениях иммунного статуса у ЧБД различны. В большинстве (62%) случаев иммунологиче-

A.L. Frolenko¹, A.I. Smolyagin², I.N. Chainikova², O.V. Nikitina³¹ Regional Children Clinical Hospital, Orenburg, Russian Federation² Orenburg State Medical Academy, Russian Federation³ Children Municipal Clinical Hospital, Orenburg, Russian Federation

The experience of multivitamins use in frequently ill children

During this study the influence on the clinical and immunological characteristics of frequently ill children at the age of 3–6 years of a complex drug containing β-carotene and vitamins E and C was investigated. It was found that the frequency and duration of respiratory tract diseases decreased in children received the vitamin complex. The improvement of phagocytic parameters and contain of circulating immune complexes was established in such patients.

Key words: frequently ill children, acute respiratory infections, multivitamins, β-carotene.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2012; 11 (5): 24–28)

ских изменений не обнаруживали, либо они носили транзиторный характер [3, 4]. У 23% детей 2–7 лет снижена концентрация сывороточного IgG или IgA [5]. По данным других авторов, у 20% ЧБД в возрасте 2–7 лет снижено число Т-клеток CD3+, CD4+, у 50% детей в возрасте 7–15 лет — CD4+ лимфоцитов. При изучении состояния факторов местного иммунитета у ЧБД установлено снижение содержания секреторного IgA (sIgA) в слюне по сравнению с редко болеющими детьми, а также некоторое снижение содержания и активности лизоцима в носовом секрете [6–8].

Данная проблема, несмотря на подробное изучение, разработку множества препаратов, направленных на профилактику ОРИ, по-прежнему остается актуальной, что обусловлено материальными затратами на лечение и нетрудоспособностью родителей в период ухода за больным ребенком.

Многие авторы отмечают необходимость применения поливитаминных препаратов в терапии и реабилитации ЧБД. Одним из таких средств является Веторон (Аквирон, Россия), в состав которого входят запатентованная российскими учеными водорастворимая форма 2% β-каротина, аскорбиновая кислота (витамин С) и α-токоферола ацетат (витамин Е) в соотношении 1:0,25:0,25. Водорастворимая формула обеспечивает высокую степень усвоения активных веществ, а синергизм антиоксидантных компонентов — эффективность защиты клеточных структур от действия активных форм кислорода. Обладая широким профилактическим и терапевтическим действием, препарат способствует улучшению обмена веществ, гармоничному росту и развитию ребенка, повышает общую резистентность организма.

Известно, что клетки организма повреждаются свободными радикалами, концентрация которых при воспалительных заболеваниях возрастает, что приводит к снижению иммунитета. В борьбе со свободными радикалами помогают вещества-антиоксиданты, например витамины А, С, Е. Доказано, что самым активным среди антиоксидантов является β-каротин (провитамин А). Благодаря этому препарат успешно защищает клеточные структуры от разрушения их свободными радикалами.

Цель исследования: оценить клинико-иммунологическую эффективность изучаемого препарата в группе ЧБД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

В исследовании приняли участие 43 ребенка (24 девочки и 19 мальчиков) в возрасте от 3 до 6 лет (средний возраст $3,6 \pm 2,0$ года), посещавшие детские дошкольные учреждения. С целью изучения частоты, длительности и характера проявлений ОРИ проводилось анкетирование родителей и анализ амбулаторных карт. Каждому ребенку было выполнено клинико-лабораторное исследование (определение иммунного статуса проводили в период отсутствия заболеваний). Всех участников исследования разделили на 2 группы, сопоставимые по частоте и длительности заболеваний. Дети 1-й группы (21 человек) получали исследуемый препарат ежедневно по 0,1 мл (3–4 капли) однократно, в течение 3 нед.

Дети 2-й группы (22 человека) препарат не принимали. Контрольную группу составили 20 здоровых детей. Через 6 мес курс повторили. Через 1 год от начала терапии у пациентов вновь был оценен иммунный статус.

Критерии исключения: дети с изолированным рецидивирующим фурункулезом, дети с рецидивирующими инфекциями мочеполовой системы, бронхиальной астмой и явлениями респираторной инфекции на момент обследования.

Методы исследования

К ЧБД относили детей, болеющих 5 и более раз в год [1]. Для оценки иммунного статуса у больных определяли показатели клеточного и гуморального иммунитета. Определение фагоцитарной активности сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови проводили микроскопически с использованием в качестве фагоцитирующих клеток лейкоцитов крови, а в качестве объектов фагоцитоза — тест-культуры *Staphylococcus aureus* (штамм 209-Р, ГКИ им. Л.А. Тарасевича). Рассчитывали процентное содержание фагоцитирующих клеток (фагоцитарный показатель) и среднее число фагоцитированных бактерий на клетку (фагоцитарный индекс). Субпопуляционный состав лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+) изучали в реакции иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител фирмы «Сорбент» (Россия). В сыворотке крови определяли концентрацию IgA, IgM и IgG методом радиальной диффузии с использованием изотипоспецифических антител производства Нижегородского НИИ вакцин и сывороток. Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) исследовали в реакции преципитации с 3,5% раствором полиэтиленгликоля (Panreac Quimica, Испания). Для исследования показателей местного иммунитета проводили забор индуцированной мокроты по методу J. C. Kips и соавт. (1998) после ингаляции 3–5% раствора NaCl посредством ультразвукового небулайзера; последующая обработка проводилась с использованием 0,1% раствора дитиотреитола. Концентрацию лактоферрина и sIgA в мокроте определяли при помощи иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов «Вектор-Бест» и «Цитокин» (Россия).

Статистическая обработка данных

Анализ полученных данных выполняли с использованием методов вариационной статистики; данные обработаны в программном пакете StatSoft Statistica. При сравнении количественных признаков в сравниваемых группах применяли непараметрический *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок. Сравнение качественных признаков в группах проводили с помощью критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

До начала лечения, по данным анализа амбулаторных карт и анкетирования родителей, было установлено, что у обследованных детей обеих групп наиболее часто встречался оториноларингологический тип заболеваний. Обострения ОРИ более 5 раз в год отметили у 33 детей, все-

го 198 случаев ОРИ (ИИ 1,6); более 8 раз — у 10 детей, 118 заболеваний в год (ИИ 2,2). Всего 316 заболеваний (ИИ 1,9). Длительность одного заболевания составила от 7 до 30 дней, в среднем $14,5 \pm 2,0$ дней. Чаще всего встречался ринит — 160 случаев (50,6%), у некоторых детей имели место симптомы нескольких заболеваний одновременно: аденоидиты — 42 (13,2%), трахеобронхиты — 87 (27,5%), риносинуситы — 22 (6,9%), фаринготонзиллиты — 120 (37,9%), отиты — 14 (4,4%), тубоотиты — 5 (1,5%), пневмония — 2 (0,7%).

Анализ иммунологических показателей системного иммунитета ЧБД в возрасте от 3 до 6 лет позволил установить снижение относительного и абсолютного содержания CD3+ и CD4+ лимфоцитов, фагоцитарного показателя и фагоцитарного индекса по сравнению с контрольной группой, наряду с этим отмечено значимое увеличение концентрации ЦИК (табл. 1).

При оценке состояния гуморальных факторов местного иммунитета (лактоферрин, sIgA) достоверных различий зафиксировано не было: уровень лактоферрина в контрольной группе составил $0,27 \pm 0,08$ мкг/мл, у ЧБД — $0,504 \pm 0,17$ мкг/мл; sIgA — $0,085 \pm 0,0016$ и $0,082 \pm 0,0015$ г/л, соответственно.

Исследуемые группы характеризовались равным числом эпизодов ОРИ в течение 1 года до изучения (150 и 168, соответственно).

Через 1 год от начала терапии в 1-й группе число эпизодов ОРИ снизилось на 42% и составило 87 случаев за год (ИИ снизился с 1,3 до 0,8): 13 детей болели 4 раза в год и менее, 3 ребенка — 5–6 раз, 3 — 7–8 раз, 2 — более 8 раз в год.

Во 2-й группе за год отмечено 138 случаев ОРИ, снижение заболеваемости на 17,8% (ИИ снизился с 1,4 до 1,14): 4 ребенка болели менее 4 раз в год, 3 — 5–6 раз, 12 — 7–8 раз, 3 — более 8 раз в год. В 1-й группе средняя продолжительность каждого случая

заболевания уменьшилась без значимой разницы с показателями контрольной группы и составила 10 ± 1 дней; во 2-й группе — 13 ± 1 дней.

Разница в частоте заболеваемости ОРИ у детей между группами составила 36,9%. Более 61,9% детей 1-й группы вышли из группы ЧБД (болели менее 5 раз в год), во 2-й группе таких детей было только 18%. У детей 1-й группы ИИ снизился до 0,8, что уже не позволяло относить их к ЧБД.

Заболеваний пневмонией не было зарегистрировано ни в одной из групп, но в 1-й чаще отмечался изолированный ринит (у 14 человек, 66,6%), реже трахеобронхит (у 2, 9,5%). У детей 2-й группы чаще диагностировали фаринготонзиллиты (у 13, 59%), трахеобронхиты (у 5, 22,7%). Таким образом, очевидно значимое снижение частоты заболеваемости патологиями респираторного тракта у детей 1-й группы.

Анализируя иммунологические показатели детей, получавших препарат β-каротина, значимых изменений в относительном и абсолютном содержании CD3+, CD4+, CD8+, CD19+-клеток мы не обнаружили. Вместе с тем установлено достоверное увеличение фагоцитарного показателя и фагоцитарного индекса. Также отмечалось значимое снижение концентрации ЦИК и тенденция к нормализации уровней IgA, IgM, IgG.

У детей 2-й группы также сохранялись сниженными показатели клеточного иммунитета: как CD-маркеров, так и фагоцитарных параметров. Особенно обращало на себя внимание повышение концентрации IgM (почти в 2 раза) и отсутствие положительной динамики уровня ЦИК (табл. 2). Показатели гуморальных факторов местного иммунитета (лактоферрина и sIgA) у детей обеих групп как до, так и после лечения существенно не изменялись.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемый поливитаминный комплекс содержит β-каротин и витамины С, Е, являющиеся кофактором

Таблица 1. Показатели клеточного иммунитета у часто болеющих детей в возрасте от 3 до 6 лет ($M \pm m$)

Иммунологические показатели	Контрольная группа ($n = 20$)	Часто болеющие дети до лечения ($n = 43$)
Лейкоциты, 10^9 /л	$7,44 \pm 0,27$	$6,46 \pm 0,62$
Лимфоциты, %	$44,85 \pm 2,20$	$50,70 \pm 3,48$
Лимфоциты, 10^9 /л	$3,28 \pm 0,14$	$3,20 \pm 0,35$
CD3+, %	$60,05 \pm 1,60$	$43,01 \pm 2,76$ * $p < 0,001$
CD3+, 10^9 /л	$1,98 \pm 0,11$	$1,45 \pm 0,17$ * $p < 0,05$
CD4+, %	$45,15 \pm 2,12$	$30,63 \pm 2,21$ * $p < 0,001$
CD4+, 10^9 /л	$1,48 \pm 0,08$	$1,05 \pm 0,14$ * $p < 0,02$
CD8+, %	$19,4 \pm 1,33$	$20,50 \pm 1,46$
CD8+, 10^9 /л	$0,65 \pm 0,04$	$0,74 \pm 0,09$
CD19+, %	$21,40 \pm 1,16$	$26,00 \pm 2,20$
CD19+, 10^9 /л	$0,69 \pm 0,43$	$0,91 \pm 0,14$

Примечание. * — достоверно различающиеся показатели (p) по сравнению с контрольной группой; $M \pm m$ — средняя $\pm$ ошибка средней.

Таблица 2. Показатели фагоцитоза и гуморального иммунитета у часто болеющих детей в возрасте от 3 до 6 лет ($M \pm m$)

Иммунологические показатели	Контрольная группа (n = 20)	Часто болеющие дети до лечения (n = 43)	1-я группа (n = 21)	2-я группа (n = 22)
Фагоцитарный показатель, %	50,25 ± 2,71	33,44 ± 3,49 * $p < 0,001$	50,5 ± 4,71 ** $p < 0,01$	42,10 ± 5,80 * $p < 0,05$
Фагоцитарный индекс	4,63 ± 0,27	3,32 ± 0,16 * $p < 0,001$	4,1 ± 0,29 ** $p < 0,001$ *** $p < 0,02$	3,66 ± 0,26 * $p < 0,05$
IgA, г/л	0,83 ± 0,07	1,03 ± 0,20	0,81 ± 0,11	1,0 ± 0,12
IgM, г/л	0,92 ± 0,08	1,17 ± 0,13	1,03 ± 0,22	2,1 ± 0,20 * $p < 0,001$ ** $p < 0,001$ *** $p < 0,001$
IgG, г/л	9,12 ± 0,43	9,79 ± 0,44	9,29 ± 1,23	11,2 ± 1,2
ЦИК, ед.	44,35 ± 3,69	72,88 ± 6,49 * $p < 0,01$	55,89 ± 4,80	85,2 ± 8,72 * $p < 0,001$ *** $p < 0,01$

Примечание. * — достоверно различающиеся показатели (p) по сравнению с контрольной группой, ** — разница по сравнению с показателями группы до лечения, *** — разница по сравнению с показателями группы, получающей лечение; $M \pm m$ — средняя ± ошибка средней; ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы.

ферментов, которые участвуют практически во всех видах обмена веществ в организме. Известно, что β -каротин и аскорбиновая кислота активируют фагоцитоз и особенно бактерицидную функцию нейтрофильных гранулоцитов. Антиоксиданты в сочетании с витаминами регулируют функционально-метаболическую активность макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов, угнетая продукцию провоспалительных цитокинов и генерацию кислородных радикалов, повышая внутриклеточное содержание циклического гуанозинмонофосфата и стимулируя интерферогенез [9, 10]. Частые респираторные инфекции повышают потребность организма в витаминах и снижают функцию иммунной системы. Важно отметить, что препарат оказывает противовоспалительное, адаптогенное действие [11, 12] и тем самым способствует положительной клинической динамике. Оценивая влияние Веторона на иммунный статус, необходимо подчеркнуть его воздействие как на

факторы врожденного иммунитета (фагоцитарный показатель и фагоцитарный индекс), так и на показатели адаптивного иммунитета (ЦИК). С учетом того, что участники исследования не использовали какие-либо другие иммуностропные средства, а также принимая во внимание отсутствие положительной динамики параметров иммунного статуса у детей 2-й группы, следует считать, что выявленные положительные сдвиги у детей 1-й группы обусловлены применением изучаемого поливитаминного комплекса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Веторон способствует снижению частоты и длительности эпизодов ОРИ у ЧБД. Выявленные нами изменения в иммунном статусе детей обусловлены иммуномодулирующим эффектом препарата, что позволяет применять его в качестве неспецифического средства, оказывающего положительное влияние на иммунную систему ЧБД.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты, пути оздоровления. Пермь. 2006. 86 с.
2. Зиновьева Н.В., Давыдова Н.В., Продеус А.П., Румянцев А.Г. Часто болеющие дети: чем они больны на самом деле. *Трудный пациент*. 2007; 2 (5): 25–27.
3. Ершова И.Б., Высоцкий А.А. и др. Часто болеющие дети: возможности комплексной реабилитации. *Дитячий лікар*. 2010; 2: 58–62.
4. Ковальчук Л.В., Юдина С.М., Снимщикова И.А., Медведев А.И. Иммуноterapia в педиатрической практике. Лекции по педиатрии / Под ред. В.Ф. Демина, С.О. Ключникова, Г.А. Самсыгиной, О.В. Зайцевой. 2005. 292–312 с.
5. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Длительно и часто болеющие дети. *РМЖ*. 2002; 10 (3): 125–129.
6. Заплатников А.Л., Коровина Н.А. Часто болеющие дети: современное состояние проблемы. *Вопросы практической педиатрии*. 2008; 3 (5): 103–109.
7. Самсыгина Г.А., Коваль Г.С. Часто болеющие дети: проблемы диагностики, патогенеза и терапии. *Лечащий врач*. 2009; 1: 43–48.

8. Леонова М.В., Ефременкова О.В. Местная иммуномодуляция при заболеваниях верхних дыхательных путей. *Качественная клиническая практика*. 2002; 1: 14–22.
9. Юшков В.В., Юшкова Т.А., Казьянин А.В. Иммунокорректоры: рук-во для провизоров. Пермь: Изд-во Пермского ун-та. 2002. 225 с.
10. Михайленко А.А., Коненков В.И., Базанов Г.А., Покровский В.И. Руководство по клинической иммунологии, аллергологии, иммуногенетике и иммунофармакологии (для врачей общеклинической практики) / Под ред. В.И. Покровского, А.А. Михайленко, В.И. Коненкова, Г.А. Базанова. Тверь: Триада. 2005. 512 с.
11. Плаксин В.А. Влияние синтетического бета-каротина на клинико-иммунологические параметры часто болеющих детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Архангельск. 1998. 28 с.
12. Хабаров А.С., Зяблицкая Н.К. Эффективность препарата Веторон для детей в комплексной терапии ветряной оспы. *Практика педиатра*. 2011; 12: 39–42.