

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(47\).2020.9](https://doi.org/10.34287/MMT.4(47).2020.9)

Л. С. Овчаренко, Т. В. Слуцкая, А. А. Вертегел, Т. Г. Андриенко, И. В. Самохин, А. В. Кряжев
 Государственное учреждение «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»
 Запорожье, Украина

L. S. Ovcharenko, T. V. Slutskaia, A. A. Verteheli, T. G. Andrienko, I. V. Samokhin, A. V. Kryazhev
 State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
 Zaporizhzhia, Ukraine

ИММУНОМОДУЛЯЦИЯ ПРИ РЕКУРРЕНТНЫХ БРОНХИТАХ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ВЕРТЕБРОБАЗИЛЯРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Recurrent bronchitis immunomodulation in children with vertebrobasilar arterial system syndrome

Резюме

Цель работы. Повышение эффективности иммунопрофилактики рекуррентных бронхитов (РБ) у детей в возрасте от 7 до 12 лет с синдромом вертебробазилярной артериальной системы (СВБАС).

Материалы и методы. Обследовано 60 детей в возрасте от 7 до 12 лет с РБ и СВБАС. Сформировано 2 группы (по 30 детей в каждой): 1) дети с РБ и СВБАС, получающие ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) по 300 мг в сутки во время еды в течение 60 дней; 2) дети с РБ и СВБАС, получающие поливитамины в профилактической суточной дозе во время еды в течение 60 дней. Состояние иммунитета оценивалось данным показателем фагоцитоза, количеству CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, CD95; сывороточного уровня IgA, IgG, IgM, фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и секреторного sIgA в слюне.

Результаты. При применении ω -3 ПНЖК снижается частота регистрации низких показателей фагоцитарного индекса (на 16,7%, $p < 0,05$), фагоцитарного числа (на 28,4%, $p < 0,05$), индекса завершенности фагоцитоза (на 15,0%, $p < 0,05$), индекса спонтанного НСТ-теста (на 10,0%, $p < 0,05$), содержания CD16 (на 10,0%, $p < 0,05$); уменьшается количество детей с повышением содержания CD3 (на 21,7%, $p < 0,05$), CD8 (на 15,0%, $p < 0,05$), CD19 (на 16,7%, $p < 0,05$), CD25 (на 31,6%, $p < 0,05$), CD95 (на 18,4%, $p < 0,05$), сывороточного IgG

Abstract

Purpose of the study. To increase of recurrent bronchitis (RB) immunoprophylaxis effectiveness in children aged 7 to 12 years with the vertebrobasilar arterial system syndrome (VBASS).

Materials and methods. 60 children aged 7 to 12 years with RB and VBASS were examined. Two groups were formed (30 children each): 1) children with RB and VBASS receiving ω -3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) at 300 mg per day during meals for 60 days; 2) children with RB and VBASS receiving multivitamins in a prophylactic daily dose during meals for 60 days. The state of immunity was assessed by data on phagocytosis, CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, CD95; serum levels of IgA, IgG, IgM, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and secretory sIgA in saliva.

Results. When ω -3 PUFA is used, the frequency of registration of low indices of phagocytic index decreases (by 16,7%, $p < 0,05$), phagocytic number (by 28,4%, $p < 0,05$), index of phagocytosis completion (by 15,0%, $p < 0,05$), the spontaneous NST-test index (by 10,0%, $p < 0,05$), the CD16 content (by 10,0%, $p < 0,05$); the number of children decreases with an increase in CD3 (by 21,7%, $p < 0,05$), CD8 (by 15,0%, $p < 0,05$), CD19 (by 16,7%, $p < 0,05$), CD25 (by 31,6%, $p < 0,05$), CD95 (by 18,4%, $p < 0,05$), serum IgG (by 11,7%, $p < 0,05$), IgM (by 31,7%, $p < 0,05$), TNF- α (by 30,0%, $p < 0,05$) and decreased IgA level (by 15,0%, $p < 0,05$), saliva sIgA (by 31,6%, $p < 0,05$).

Conclusions. The use of ω -3 PUFA is an effective remedy for RB immunoprophylaxis in children with

(на 11,7%, $p < 0,05$), IgM (на 31,7%, $p < 0,05$), ФНО- α (на 30,0%, $p < 0,05$) и сниженного уровня IgA (на 15,0%, $p < 0,05$), sIgA слюны (на 31,6%, $p < 0,05$).

Выводы. Использование ω -3 ПНЖК является эффективным средством иммунопрофилактики РБ у детей с СВБАС, что связано с универсальным регулирующим механизмом иммунотропного влияния – защитным и противовоспалительным.

Ключевые слова: дети, полиненасыщенные жирные кислоты, иммунитет, профилактика.

При терапии рекуррентных бронхитов (РБ) у детей нередко имеет место нерационального использования различных лекарственных средств (антибиотиков, иммуностимуляторов), не учитывая, что этиологией данных заболеваний служат вирусы, а любое прямое иммунотропное воздействие может нарушить процесс нормального становления врожденного и адаптивного иммунитета растущего организма ребенка, приводя к формированию иммунопатологических состояний.

В связи с этим необходимо использование средств, способных оказывать эффективное воздействие на физиологические механизмы противовирусной защиты без прямой стимуляции иммунного ответа с противовоспалительным компонентом. Одним из решений данной задачи является использование омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК).

Иммунотропная активность ω -3 ПНЖК доказана их способностью выступать в качестве предшественников различных классов физиологически активных эйкозаноидов, которые лежат в основе иммуноактивных и противовоспалительных свойств данных субстанций. Существуют доказательства того, что практическое применение ω -3 ПНЖК потенциально способно предотвращать развитие острых инфекционных заболеваний у детей, в том числе – инфекций верхних дыхательных путей, гриппа, повторных острых бронхитов и бронхиолитов, пневмонии [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Учитывая единство нейро-иммунной регуляции, одним из состояний, способных нарушать нормальное течение защитных иммунных реакций, является синдром вертебро-базиллярной артериальной системы (СВБАС) (согласно МКБ-10: рубрика G 45.0 класса V – сосудистые заболевания нервной системы), синонимом которого является понятие «вертебробазиллярная недостаточность» – ухудшение функционирования мозга ввиду ослабления кровотока в базиллярной и позвоночных артериях, приводящее к функциональным расстройствам центральной нервной системы (ЦНС) [8]. Таким образом, использование ω -3 ПНЖК особенно актуально у детей с СВБАС для повышения иммунной

VBASS, which is associated with the universal regulatory mechanism of immunotropic influence – protective and anti-inflammatory.

Keywords: children, polyunsaturated fatty acids, immunity, prevention.

сопротивляемости вирусным инфекциям дыхательных путей с одновременной профилактикой бактериальных осложнений.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Повышение эффективности и безопасности профилактики РБ у детей в возрасте от 7 до 12 лет с СВБАС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 7 до 12 лет с РБ и СВБАС. По прохождении скрининга пациенты рандомизировались в 2 равнозначные группы (по 30 детей в каждой): 1) дети с РБ и СВБАС, получающие ω -3 ПНЖК по 300 мг в сутки во время еды в течение 60 дней; 2) дети с РБ и СВБАС, получающие поливитамины в профилактической суточной дозе во время еды в течение 60 дней. Дети в группах наблюдения были сопоставлены по возрасту, полу, длительности и тяжести болезни, сопутствующей патологии. Клинический метод состоял из оценки анамнеза, фенотипической характеристики ребенка, общеклинических методов обследования.

Кровь для исследования брали из кубитальной вены утром натощак. Определение состояния иммунитета проводилось методами прямого розеткообразования с эритроцитами, покрытыми моноклональными антителами к CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, CD95; тестом спонтанного восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), определения индекса завершенности фагоцитоза, фагоцитарного числа, установление уровня IgA, IgG, IgM в плазме крови методом радиальной иммунодиффузии в агаре. Количественное определение фактора некроза опухоли – α (ФНО- α) в сыворотке крови и секреторного sIgA в слюне проводилось методом ИФА на фотометре-анализаторе «Sunrise» («ТЕСАН» Австрия) с использованием ИФА тест-систем «альфа-ФНО-ИФА» и «Секреторный sIgA-ИФА» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Обследование проводилось в динамике.

Для статистической обработки полученных результатов использовался ϕ критерий Фишера

(угловое преобразование), применяемый для проверки гипотезы о зависимости/независимости исследуемых дихотомических данных. При расчете относительного риска (используя таблицу 2 × 2) учитывали, что значения от 0 до 1 указывают на малую вероятность развития исследуемого события; отношение рисков равно 1 означает, что вероятность развития события одинакова в обеих группах; чем больше единицы отношение рисков, тем с большей вероятностью следует ожидать события в группе с данными в числителе. Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием компьютерных программ пакета

STATISTICA (StatSoft Statistica v.6.0) при уровне значимости $p = 0,05$.

Исследование было проведено в соответствии с этическими принципами Медицинского исследования, проводимого на людях, которые были приняты Хельсинкской Декларацией, и Качественной Клинической Практикой (GCP).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика показателей врожденного иммунитета у детей после 90 ± 10 дней наблюдения представлена на рисунке 1.

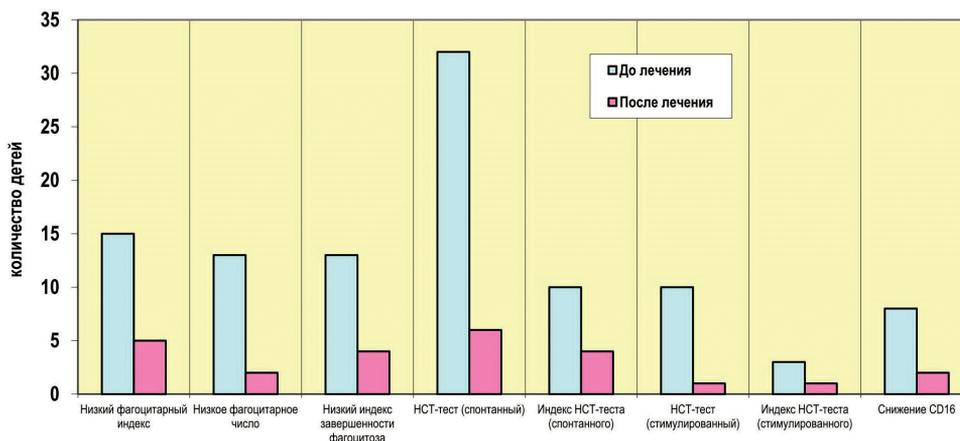


Рис. 1. Динамика показателей врожденного иммунитета на протяжении 90 ± 10 дней наблюдения у детей с РБ и СВБАС, получавших ω -3 ПНЖК

Анализ показателей врожденного иммунитета показал, что при применении ω -3 ПНЖК статистически значимо снижается частота регистрации низких показателей фагоцитарного индекса (на 16,7%, $p < 0,05$), фагоцитарного числа (на 28,4%, $p < 0,05$), индекса завершенности фагоцитоза (на 15,0%, $p < 0,05$), индекса спонтанного НСТ-теста (на 10,0%, $p < 0,05$), содержания CD16 (на 10,0%, $p < 0,05$). Также установлено уменьшение количества детей с высокими показателями спонтанного НСТ-теста (на 43,3%, $p < 0,05$), стимулированного стафилококком

НСТ-теста (на 27,7%, $p < 0,05$). Позитивным результатом использования ω -3 ПНЖК у детей 1-й группы было снижение ОР нарушений врожденного иммунитета в 3 (фагоцитарный индекс, индекс завершенности фагоцитоза), 4 (число CD16) и более раз (фагоцитарное число, индекс спонтанного НСТ-теста, стимулированный стафилококком НСТ-тест).

Динамика показателей клеточного звена адаптивного иммунитета у детей после 90 ± 10 дней наблюдения представлена на рисунке 2.

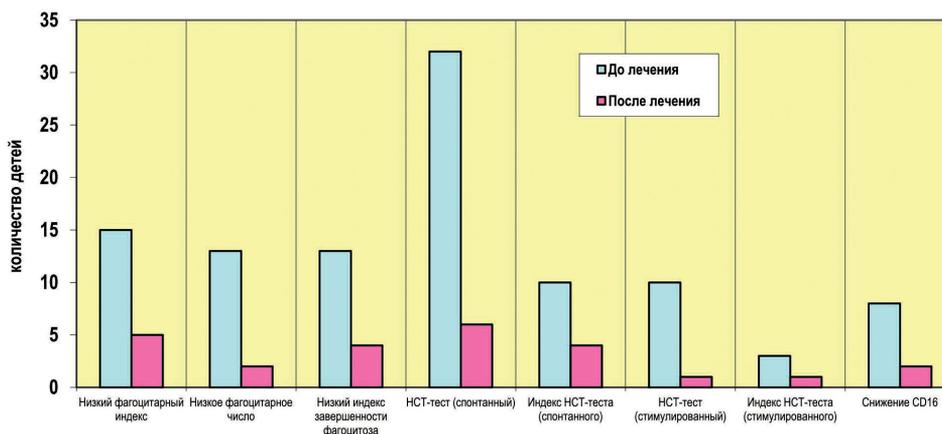


Рис. 2. Динамика показателей клеточного звена адаптивного иммунитета на протяжении 90 ± 10 дней наблюдения у детей с РБ и СВБАС, получавших ω -3 ПНЖК

Исследование динамики показателей клеточного звена адаптивного иммунитета демонстрирует статистически значимое уменьшение количества детей с повышением содержания CD3 (на 21,7%, $p < 0,05$), CD8 (на 15,0%, $p < 0,05$), CD19 (на 16,7%, $p < 0,05$), CD25 (на 31,6%, $p < 0,05$), CD95 (на 18,4%, $p < 0,05$). После применения ω -3 ПНЖК у детей 1-й группы более

чем в 2 раза снизился ОР увеличения абсолютно и относительного количества CD3, CD8, CD19, CD25, CD95, что указывает на восстановление параметров функционирования клеточного звена адаптивного иммунитета.

Показатели гуморального звена адаптивного иммунитета у детей после 90 ± 10 дней наблюдения представлена на рисунке 3.

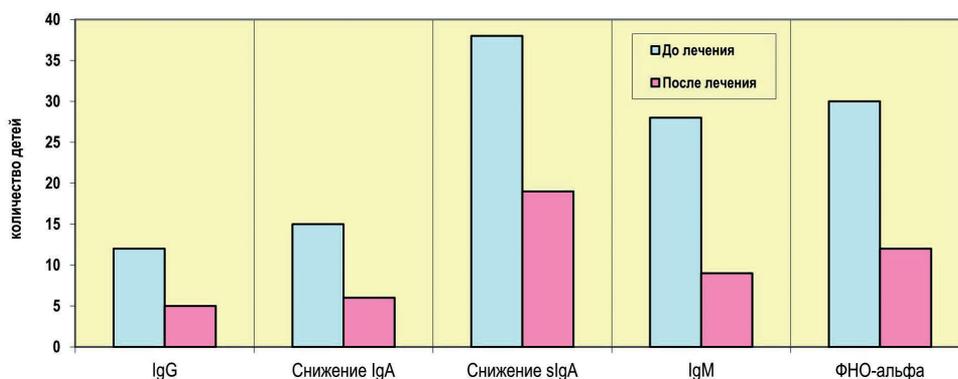


Рис. 3. Динамика показателей гуморального звена адаптивного иммунитета на протяжении 90 ± 10 дней наблюдения у детей с РВ и СВБАС, получавших ω -3 ПНЖК

Динамика показателей гуморального звена адаптивного иммунитета после применения ω -3 ПНЖК у детей 1-й группы демонстрирует статистически значимое уменьшение числа эпизодов регистрации избыточного содержания сывороточного IgG (на 11,7%, $p < 0,05$), IgM (на 31,7%, $p < 0,05$), ФНО- α (на 30,0%, $p < 0,05$) и сниженного уровня IgA (на 15,0%, $p < 0,05$), sIgA слюны (на 31,6%, $p < 0,05$). При использовании ω -3 ПНЖК у детей 1-й группы от 2-х до 3-х раз

снизился ОР повышения сывороточного содержания IgG, IgM, ФНО- α и снижения концентрации IgA в сыворотке крови, sIgA в слюне.

В качестве интегральных клинических проявлений улучшения иммунологических показателей свидетельствуют данные о снижении заболеваемости ОРЗ детей 1-й группы наблюдения, по сравнению с детьми, которые не получали ω -3 ПНЖК. Результаты анализа показаны на рисунках 4–6.

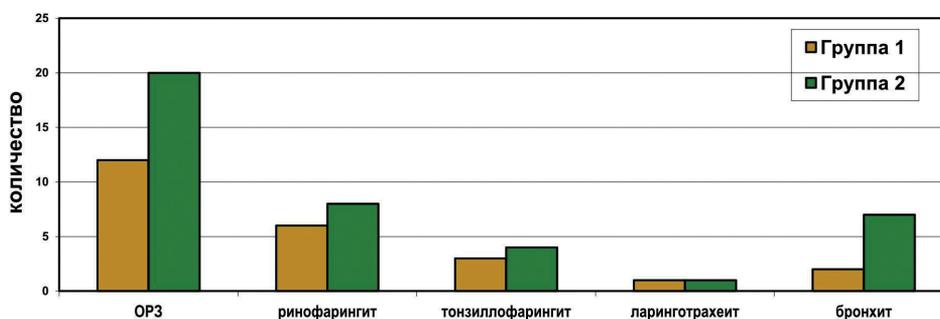


Рис. 4. Количество ОРЗ у детей групп наблюдения на протяжении 90 ± 10 дней

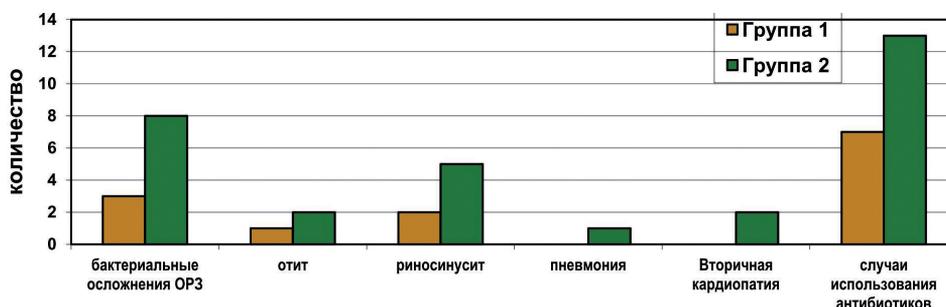


Рис. 5. Количество бактериальных осложнений ОРЗ у детей групп наблюдения на протяжении 90 ± 10 дней

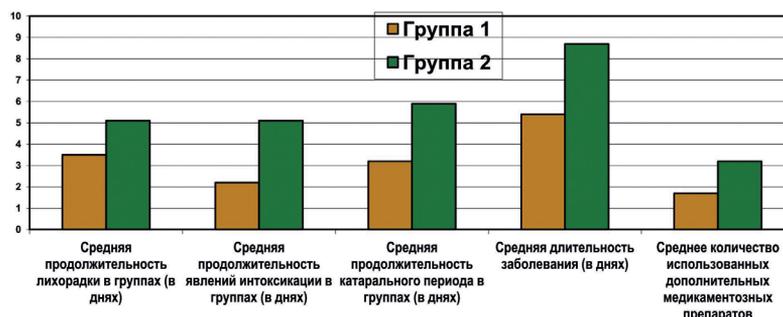


Рис. 6. Клинические параметры течения ОРЗ у детей групп наблюдения на протяжении 90 ± 10 дней

Таким образом, при использовании ω -3 ПНЖК динамика показателей врожденного иммунитета продемонстрировала улучшение поглощающей функции фагоцитоза, что было одним из факторов уменьшения микробной колонизации респираторного тракта. Уменьшилось количество детей с проявлениями высокой метаболической активности воспалительного процесса – спонтанным и стимулированным НСТ-тестом и снижился ОР нарушений врожденного иммунитета, что свидетельствует об успешности использования метаболической иммуномодуляции ω -3 ПНЖК.

Анализ показателей клеточного звена адаптивного иммунитета продемонстрировал уменьшение количества детей с активированными лимфоцитами и снижение ОР такой активации в дальнейшем, что указывало на нормализацию баланса про- и противовоспалительных процессов.

Подобная тенденция была отмечена в отношении динамики показателей гуморального звена адаптивного иммунитета в виде уменьшения количества детей с избыточным сывороточным уровнем IgG и восстановлением концентрации sIgA слюны, что способствовало усилению противомикробной защиты непосредственно на поверхности слизистых оболочек респираторного тракта со снижением ОР развития таких нарушений. Статистически значимое уменьшение количества детей с высоким сывороточным уровнем ФНО- α также продемонстрировало эффективность выбранной тактики противовоспалительного воздействия.

Полученные иммунологические изменения были отражением более быстрой эрадикации возбудителей ОРЗ у пациентов, получавших ω -3 ПНЖК, что проявилось снижением заболеваемости ОРЗ и сокращением их продолжительности, уменьшением количества детей с 4 и более ОРЗ в течение года, с 2 и более бактериальными осложнениями ОРЗ, с 2 и более эпизодами использования антибиотиков для лечения

бактериальных осложнений ОРЗ со снижением ОР формирования частой заболеваемости.

Таким образом, практическое использование ω -3 ПНЖК дает возможность решать важные тактические и стратегические задачи терапии и профилактики РБ у детей с СВБАС, что связано с универсальным регулирующим механизмом иммуотропного влияния – защитным и противовоспалительным, в зависимости от исходного состояния иммунной активности. Данные эффекты открывают реальные перспективы безопасного иммуномодулирующего воздействия в педиатрической практике через метаболические механизмы регуляции синтеза и функционирования иммунокомпетентных клеточных структур.

ВЫВОДЫ

1. Иммуотропное действие ω -3 ПНЖК у детей с РБ и СВБАС в возрасте от 7 до 12 лет характеризовалось усилением функционирования врожденного иммунитета (увеличения фагоцитарного индекса, индекса завершенности фагоцитоза, числа натуральных киллерных клеток CD16) и адаптивного иммунитета (увеличение числа CD8, концентрации сывороточных IgG и IgA, секреторного sIgA слюны).

2. Иммуномодулирующая направленность ω -3 ПНЖК у детей с РБ и СВБАС проявилась в ограничении провоспалительной настроенности иммунной системы в виде снижения НСТ-теста, количества CD25 и уменьшения сывороточного содержания ФНО- α при отсутствии сопутствующей иммуносупрессии противомикробного защитного потенциала.

3. Хорошая переносимость и безопасность ω -3 ПНЖК на протяжении 60-дневного применения у детей с РБ и СВБАС в возрасте от 7 до 12 лет позволяет рекомендовать данный подход в качестве средства иммунопрофилактики заболеваний респираторного тракта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brenna J.T., Salem Jr N., Sinclair A.J., Cunnane S.C. Alpha-linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated

fatty acids in humans. Prostaglandins Leukot. Essent. Fat Acids. 2009; 80: 85–91.

2. Lee H.-S., Barraza-Villarreal A., Hernandez-Vargas H. et al. Modulation of DNA methylation states and infant immune system by dietary supplementation with ω -3 PUFA during pregnancy in an intervention study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013; 98 (2): 480–487.
3. Birch E.E., Khoury J.C., Berseth C.L. et al. The impact of early nutrition on incidence of allergic manifestations and common respiratory illnesses in children. *J. Pediatr.* 2010; 156 (6): 902–906.
4. Thienprasert A., Samuhaseneetoo S., Popplestone K. et al. Fish oil n-3 polyunsaturated fatty acids selectively affect plasma cytokines and decrease illness in Thai schoolchildren: a randomized double-blind, placebo-controlled intervention trial. *J. Pediatr.* 2009; 154: 391–395.
5. Pastor N., Soler B., Mitmesser S.H. et al. Infants fed docosahexaenoic acid- and arachidonic acid-supplemented formula have decreased incidence of bronchiolitis/bronchitis the first year of life. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 2006; 45 (9): 850–855.
6. Carlo T. Levy B.D. Molecular Circuits of Resolution in Airway Inflammation. *ScientificWorldJournal*. 2010; 10: 1386–1399.
7. Minns L.M., Kerling E.H., Neely M.R. et al. Toddler formula supplemented with docosahexaenoic acid (DHA) improves DHA status and respiratory health in a randomized, double-blind, controlled trial of US children less than 3 years of age. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat Acids*. 2010; 82: 287–293.
8. Siniscalchi A., Sztajzel R., Malferrari G., Gallelli L. The National Institutes of Health Stroke Scale: Its Role in Patients with Posterior Circulation Stroke. *Hospital Topics*. 2017; (2): 1–3.

Стаття надійшла до редакції 21.10.2020