

УДК: 616-053.2/.:615.37

Н.Н.Третьякова, И.Н.Гаймolenко,
О.А.Тихоненко, С.А.Голобокова, Т.Ч.Мункуева
**СОСТОЯНИЕ АДАПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ У
ЧАСТО И ДЛИТЕЛЬНО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ
НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ МАСЛА КЕДРО-
ВОГО ОРЕХА**

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия (ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В. Говорин)

Резюме. С целью изучения особенностей у ЧБД некоторых иммунных и неиммунных факторов защиты было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 45 часто и длительно болеющих детей (ЧБД). Использована неинвазивная диагностика показателей системы "ПОЛ-антиоксиданты" в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ), а также изучено содержание иммуноглобулинов, цитокинов. Результаты исследований показали, что у ЧБД имеют место нарушения в иммунитете, интенсификация процессов липопероксидации. Для коррекции выявленных изменений применялось масло кедрового ореха, которое оказalo положительное влияние на лабораторные параметры и в катамнезе наблюдалось снижение уровня заболеваемости острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) в 2 раза.

Актуальность. Распространенность острых респираторных заболеваний (ОРЗ) у детей занимает первое место среди прочих болезней детского возраста [2]. Большого внимания педиатров заслуживает группа детей, выделяемая при диспансерном наблюдении, характеризующаяся более высоким, чем их сверстники, уровнем заболеваемости острыми респираторными инфекциями. Отечественные педиатры рекомендуют включать в группу часто и длительно болеющих детей (ЧБД), болеющих в зависимости от возраста более 4-6 раз в году. По данным различных авторов, ЧБД составляют в общей популяции в среднем 14-18%, хотя имеются данные - до 40% [1,3,4].

Формирование группы ЧБД начинается в последние месяцы первого года - на втором году жизни, когда происходит переориентация иммунного ответа на инфекционные антигены с превалированием Tx2 пути ответа, свойственного плодам, новорожденным и детям раннего возраста, на Tx1 ответ, типичный для инфекционного ответа у взрослых. Возрастные особенности становления иммунитета обуславливают высокую чув-

ствительность организма ребенка к инфекциям, и, при ОРЗ, повторяющихся более 6-8 раз в году, адекватного восстановления адаптивных систем не происходит [3,4,5]. В последние годы получены данные, свидетельствующие о крайнем напряжении иммунитета, нарушении межклеточной кооперации и недостаточности резервных возможностей, что является отражением длительной, массивной антигенной нагрузки у ЧБД [2,5,7]. Однако иммунная система этих детей не имеет грубых первичных и приобретенных дефектов [10,11]. Безусловно, целесообразно выделять группу ЧБД для диспансерного наблюдения, так как у них высок риск развития осложнений как местных (инфекционные процессы в органах дыхания) и общих (формирование иммунной патологии) [1,3,5].

Использование неинвазивных методов диагностики процессов липопероксидации позволяет оценить состояние метаболизма в респираторной системе, разбалансировка которых является важным этиопатогенетическим фактором в развитии многих заболеваний бронхолегочного аппарата [13].

Восстановление здоровья ЧБД имеет не только медицинское, но и социальное значение [1,3,5]. В настоящее время с целью иммунокоррекции применяется широкий арсенал фармакологических препаратов различных групп (пирамидиновые и имидазоловые производные, тимические и костно-мозговые факторы, дрожжевые и бактериальные полисахариды, мембранные фракции, интерфероны и их индукторы) [10,11]. При всем многообразии иммуномодуляторов необходим строгий, индивидуальный подход к выбору конкретного средства [3,5,10,11]. Последние исследования по иммунореабилитации ЧБД, свидетельствуют о целесообразности использования методов, влияющих на повышение эффективности неспецифических факторов защиты. В комплекс реабилитационных мероприятий рекомендуется обязательное включение витаминов, минералов, биологически активных веществ [5,11].

Кедровое масло - уникальный природный продукт, полученный из очищенного ядра кедрового ореха путем холодного отжима. Производитель - ООО "Красночикойская таёжная компания". Кедровое масло превосходит по своим свойствам лучшие растительные масла (облепиховое, оливковое, кокосовое, миндальное и др.). Методом газовой хроматографии (фракция липидов получена методом Фолча, газовый хроматограф "Кристалл 2000 М" с колонкой FFAP) был изучен жир-

нокислотный состав масла кедрового ореха, добывшего в Красночикойском районе Читинской области. Анализ полученных данных показал, что доля ненасыщенных жирных кислот составила 86,5% в том числе на полиненасыщенные (ПНЖК) - гамма-линовеновую (омега 3), линолевую (омега 6), арахидоновую, пента- и гексаеноевые кислоты групп омега 3 приходится 67,4%. Обращает на себя внимание высокое содержание мононенасыщенной олеиновой кислоты, которая необходима для нормального обмена холестерина. В ядре кедрового ореха содержится большое количество фосфолипидов, наиболее распространенным является фосфатидилхолин, имеющий важное значение в питании, способствует перевариванию, всасыванию и правильному обмену жиров, усиливает желчеотделение, нормализует обмен холестерина, уменьшает накопление жиров в печени. Кедровое масло содержит также фосфатидилэтаноламин, фосфатидилглицерин, фосфатилинозит, фосфатидную кислоту. Обращает на себя внимание наличие в кедровом масле неспецифических для растительных объектов цереброзидов, сульфолипидов и гликолипидов. Нерафинированные растительные масла всегда содержат в своем составе неомыляемый остаток жира, оказывает влияние на их физико-химические, органолептические и, главное, фармакологические свойства. В кедровом масле сопутствующие вещества представлены пигментами, фитостеринами, тритерпеновыми углеводородами, жирорастворимыми витаминами. Кроме прочих веществ, содержатся незаменимые жирные кислоты, водорастворимые витамины (В1, В2, РР), макро- и микроэлементы.

Таким образом, на современном этапе развития науки представляет большой интерес изучение адаптивных механизмов у ЧБД с применением легкодоступных и неинвазивных методик, с целью реабилитации данной категории детей.

Цель: выявить изменения процессов липопероксидации в КВВ, иммунных и неиммунных факторов защиты у ЧБД на фоне применения кедрового масла.

Для реализации этой цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить параметры системы "ПОЛ-антиоксиданты" в КВВ у ЧБД.
2. Исследовать показатели адаптивного иммунитета в крови у ЧБД (IgA, IgM, IgG, ИЛ-4, ФНО- \square , ИФН- \square , КФЗ, СИЛМП).
3. Оценить динамику выявленных нарушений в системе "ПОЛ-антиоксиданты" с определени-

ем профилактической эффективности применения кедрового масла у ЧБД. Материалы и методы.

В простом открытом сравнительном исследовании принимало участие 45 ЧБД в возрасте от 5-7 лет, 21 девочка и 24 мальчика. Критерии включения: наличие повторных инфекций верхних дыхательных путей и ЛОР-органов; давность заболевания более 1 года; частота обострений ОРВИ более 6 раз в год; частота обострения сопутствующих заболеваний за последние 6 месяцев - 4 и более раз и число дней с симптоматической заболеваний 30 и более за последние 6 месяцев. Из обследования были исключены дети, страдающие аутоиммунными заболеваниями, имеющие в анамнезе аллергические реакции на ядро кедрового ореха, а также получившие иммуномодулирующие препараты в течение предыдущих 6 месяцев. В качестве контрольной группы обследовано 15 здоровых детей с частотой обострений ОРВИ менее 6 раз в год, и не имеющих очагов хронической инфекции. Все дети не имели на момент обследования проявлений острых респираторных заболеваний и посещали детские дошкольные учреждения г. Читы.

Группу ЧБД разделили на 2 подгруппы: 1-я (основная) - 25 детей, которые получили масло кедрового ореха и 2-я (сравнения) - 20 детей, у которых не использовалось кедровое масло. Дети основной группы в течение 18 дней принимали кедровое масло по 1 чайной ложке 3 раза в день во время еды.

У всех детей проводилось изучение анамнестически-клинических данных с помощью опроса родителей и на основании данных "формы 112", объективного осмотра. Конденсат выдыхаемого воздуха получали с помощью стеклянной U-образной трубы (Сидоренко Г.И. и соавт., 1980). В КВВ исследовалось содержание диеновых и кетодиеновых коньюгатов и сопряженных триенов, коэффициентов $E_{232/220}$ и $E_{278/220}$ в гептановой и изопропанольной фазах (Б.С. Хышктуев, 1996) и общая антиокислительная активность (Промыслов М.Ш. и соавт., 1990). По анализу периферической крови рассчитывались интегральные коэффициенты: клеточно-фагоцитарной защиты (КФЗ), специфического иммунного лимфоцитарно-моноцитарного потенциала (СИЛМП) (Г.Н.Бондарь, 1997). В сыворотке крови определялись иммуноглобулины А, М, G, цитокины (ИЛ-4, ФНО- \square , ИФН- \square) методом иммуноферментного анализа. У всех ЧБД в катамнезе за 6 месяцев оценивался уровень заболеваемости острыми рес-

пираторными инфекциями. Полученные данные обработаны методами параметрической и непараметрической статистики с использованием пакета компьютерных программ "Биостат".

Результаты. При клиническом анализе в группе ЧБД выявлены ряд неблагоприятных факторов анте-постнатального развития. Наследственность по аллергическим заболеваниям (бронхиальная астма, поллиноз, аллергический дерматит) отягощена у 33,4% детей. Патология беременности и родов (токсикоз, гестоз, анемия, хроническая фетоплацентарная недостаточность, экстрагенитальная патология матери, родовая слабость и пр.) встречалась в 97,7% случаев. У 95,4% детей диагностировано перинатальное поражение центральной нервной системы различного генеза. Искусственное вскармливание на первом году жизни отмечено у 48,3% детей, из них использование неадаптированных смесей и коровьего молока в 61%. Следует заметить, что достаточно часто встречались аллергические заболевания (атопический дерматит, пищевая, бытовая аллергия) у 46,1%. Дисбактериоз кишечника выявлен у 35,4% респондентов. Заболевания детей раннего возраста (нарушения питания разного типа, рахит, анемия) наблюдались у 50,6% детей. Курение родителей - в 55,4% случаев. Таким образом, приведенные данные демонстрируют возможные причины поломок в защитных системах организма, которые в последующем ведут к дезадаптации и развитию предрасположенности к частым ОРЗ (таб.1).

При исследовании параметров системы "ПОЛ-антиоксиданты" в КВВ установлено, что у ЧБД по сравнению со здоровыми детьми отмечалась интенсификация процессов липопероксидации: в гептановой фазе присутствовали начальные интермедиаты. В гептановой фазе величины оптической плотности при 278 нм не превышали 0,01, в связи с чем их не регистрировали, а также при спектрофотометрии изопропанольной фракции при 278 нм у здоровых детей. Более высокие цифры ДК в спиртовой фазе связаны с их большей

Таблица 1
Неблагоприятные факторы анте- и постнатального развития в группе ЧБД по данным анамнеза (n=45)

Патологическое состояние	Частота встречаемости (%)
Патология беременности и родов	97,7
Перинатальная энцефалопатия	95,4
Курение родителей	55,4
Нарушение питания, рахит, анемия	50,6
Искусственное вскармливание	48,3
Аллергические заболевания	40,1
Дисбактериоз кишечника	35,4
Наследственность по аллергическим заболеваниям	33,6

растворимостью в изопропаноле, где уровень был на 68% выше в группе ЧБД по сравнению со здоровыми детьми ($p<0,05$). Подобная картина наблюдалась и со стороны КД и СТ, причем наибольшие сдвиги зарегистрированы в изопропанольной фазе. Так повышение этого показателя составило 140% относительно контроля ($p<0,05$). Коэффициент $E_{232/220}$ в гептановой фазе был 27% выше у ЧБД, в изопропанольной фазе $E_{232/220}$ и $E_{278/220}$ - на 75% и 57% соответственно ($p<0,05$). В противоположность, выявлено снижение общей антиокислительной активности на 25% ($p<0,05$)(таб.2, рис. 1).

Анализ показателей иммунобиологических показателей в периферической крови показал, что у детей основной группы средние КФЗ и СИЛМП были достоверно ниже, чем в контрольной группе, а значит, больше выражен риск прорыва защитного барьера на пути инфекции.

Кроме того, при исследовании параметров иммунитета в крови, выявлены существенные сдвиги со стороны антителогенеза в группе ЧБД. Отмечено, что содержание Ig G было в 4 раза меньше у ЧБД в сравнении со здоровыми. Также у этих детей обнаружилось снижение Ig M в 2 раза, Ig A в 3 раза ($p<0,05$). Таким образом, мож-

Таблица 2
Сравнительная характеристика показателей системы "ПОЛ-антиоксиданты" в КВВ у часто и длительно болеющих детей ($M\pm m$)

Группа	Гептановая фаза				Изопропанольная фаза				АОА%
	E_{232}	E_{278}	$E_{232/220}$	$E_{278/220}$	E_{232}	E_{278}	$E_{232/220}$	$E_{278/220}$	
Здоровые n=20	0,21±0,02	0	1,06±0,1	0	0,22±0,02	0,1±0,01	0,73±0,05	0,53±0,04	3,95±0,1
ЧБД n=45	0,25±0,02	0	1,35±0,14*	0	0,37±0,03*	0,24±0,02*	1,28±0,06*	0,83±0,06*	3,51±0,12*

Примечание: *- достоверность различий в группах пациентов, $p<0,05$ (критерий Стьюдента)

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей адаптивного иммунитета в крови у часто и длительно болеющих детей ($M \pm m$)

Показатель	ЧБД (n=25)	Здоровые (n=15)	p
КФЗ	0,53±0,09	0,8±0,21	<0,05
СИЛМП	0,73±0,14	0,99±0,22	<0,05
Ig M	0,34±0,11	0,75±0,08	<0,05
Ig A	0,26±0,07	0,64±0,02	<0,001
Ig G	2,63±0,62	10,25±1,3	<0,001
ИЛ-4	287,42±54,58	34,3±2,8	<0,001
ФНО-□	405,61±149,26	38±2,9	<0,001
ИФН-□	104,19±13,84	22,7±2,2	<0,001

но предположить наличие у ЧБД супрессии гуморального звена в период отсутствия клинических проявлений респираторных заболеваний. При изучении косвенных показателей процессов межклеточной кооперации - интерлейкинов, были найдены значительные изменения. Так, концентрация в сыворотке у ЧБД ФНО- α превышала в 30 раз , ИЛ-4 в 14 раз, ИФН- α в 4,5 раза таковые показатели в группе здоровых детей ($p<0,05$) (таб. 3).

Анализируя полученные данные можно утверждать о выраженном напряжении иммунитета у ЧБД даже при отсутствии острых респираторных заболеваний. Возрастные особенности становления иммунитета и наличие частого антигенного груза у этой категории детей приводит к миграции иммунных клеток в очаги хронической инфекции, что способствует формированию "порочного круга". Дисцитокинемия, нарушение межклеточных взаимоотношений и регуляции иммунного ответа, дисбаланс Т и В лимфоцитов, дисиммуноглобулинемия приводят к незавершенности иммунитета. При этом происходит усиление процессов фагоцитоза нейтрофилами и макрофагами как неспецифического фактора защиты, что сопровождается повышенным

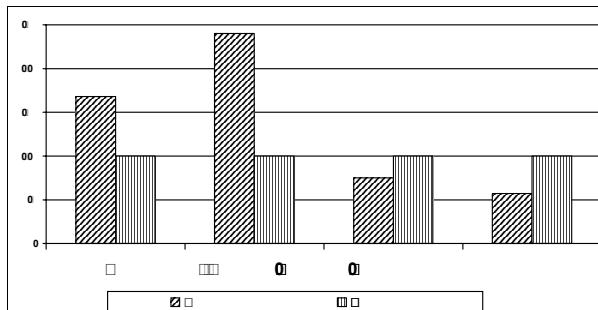


Рис. 1. Сравнительная характеристика показателей системы "ПОЛ-антиоксиданты" в КВВ у ЧБД (%)

Таблица 4

Влияние применения масла кедрового ореха на показатели системы "ПОЛ-антиоксиданты" в КВВ у ЧБД ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые дети (n=45)	ЧБД до лечения (n=45)	ЧБД после лечения	
			Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=23)
ДК (□D 232 на мл)	0,21±0,02	0,31±0,02*	0,13±0,02**	0,32±0,05
КД и СТ (□D 278 на мл)	0	0,12±0,01*	0,09±0,04	0,12±0,06
AOA%	3,95±0,1	3,51±0,12*	3,8±0,12**	3,52±0,1

Примечание: *- достоверность различий между группой здоровых детей и ЧБД до лечения, $p<0,05$; **- достоверность различий между показателями в группе ЧБД до и после лечения, $p<0,05$

потреблением кислорода, образованием АФК, явлениями "респираторного взрыва", истощением антиоксидантов.

Результаты, полученные при углубленном обследовании детей, страдающих частыми респираторными заболеваниями, позволили обосновать необходимость проведения мероприятий по коррекции процессов липопероксидации. Поэтому, для повышения неспецифических факторов защиты у ЧБД использовалось кедровое масло. В опытной группе наблюдались благоприятные изменения в системе "ПОЛ-антиоксиданты" в КВВ после применения масла кедрового ореха: снижение в среднем ДК на 58% ($p<0,05$), КТ и СТ на 25% и соответствующих коэффициентов $E_{232/220}$ и $E_{278/220}$. В антиоксидантной системе выявлены существенные сдвиги в виде достоверного повышения общей антиокислительной активности по сравнению с исходными данными ($p<0,05$) (диаграмма 2). Отмечена хорошая переносимость, приятный вкус кедрового масла и отсутствие побочных реакций у всех детей (таб.4). В группе сравнения существенных изменений со стороны

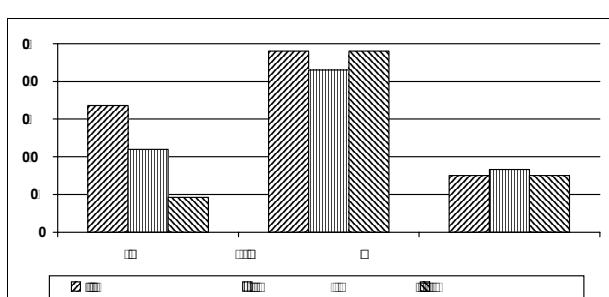


Рис. 2. Влияние применения КМ на параметры системы "ПОЛ-антиоксиданты" в КВВ у ЧБД (%)

процессов липопероксидации в КВВ не произошло. У этих детей сохранялись явления повышенной продукции пероксидов и была снижена антиокислительная активность.

В настоящее время ясно, что в клинической практике эффективность проводимой терапии должна непременно определяться в катамнезе по отдаленным результатам. Уровень заболеваемости отражает частоту патологического состояния в изучаемой группе пациентов за определенный отрезок времени. Расчет уровня острой респираторной заболеваемости позволяет объективно оценить влияние профилактического применения кедрового масла на неспецифические факторы защиты у ЧБД. В катамнезе за 6 месяцев уровень заболеваемости в группе детей, получивших кедровое масло составил 37%, тогда как среди часто болеющих детей, которые не принимали кедровое масло - 78% ($p<0,05$), что свидетельствует о высоком профилактическом эффекте кедрового масла.

Выводы: 1. В группе ЧБД отмечается напряжение адаптационно-компенсаторных механизмов, проявляющихся снижением КФЗ и СИЛМП, гиперцитокинемией, гипоиммуноглобулинемией.

2. У этой категории детей выявлена интенсификация процессов липопероксидации и снижение антирадикальной защиты в КВВ в сравнении со здоровыми детьми.

3. Определен оптимальный жирнокислотный состав масла кедрового ореха, в котором доля ненасыщенных жирных кислот составляет 86,5% (в т. ч. полиненасыщенных жирных кислот - 67,4%).

4. Использование кедрового масла достоверно снижает содержание интермедиатов ПОЛ и повышает общую антиокислительную активность.

5. В катамнезе у детей, получивших кедро-

вое масло, наблюдается снижение уровня заболеваемости ОРЗ в 2 раза, что достоверно выше, чем в группе сравнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. - //Часто болеющие дети. Клинические и социальные аспекты. Пути оздоровления. - Саратов. - 1986.
2. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. - // Часто и длительно болеющие дети; современные возможности иммунореабилитации (руководство для врачей). М. 2001.
3. Запруднов А.М. - //Клинико-патогенетические аспекты заболеваний органов дыхания у часто болеющих детей. М. 1996.
4. Самсыгина Г.А. - // Педиатрия. - 2005. - №1. - С.66-73.
5. Зиновьева Н.В., Давыдова Н.В., Щербина А.Ю., Продеус А.П., Румянцев А.Г. - //Аллергология и иммунология в педиатрии. - 2005. - №1(4). - С.26-30.
6. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. // Р.М.Ж. Иммунология. - 2002. - Том 10. - №3. - С. 125-127.
7. Намазова Л.С., Ревякина В.А., Балаболкин И.И. - // Педиатрия. - 2000. - №1. - С. 56-65.
8. Лучанинова В.Н., Транковская Л.В., Зайко А.А. - // Педиатрия. - 2004. - №4. - С. 23-26.
9. Нестерова И.В., Сепиашвили Р.И. - // Аллергология и иммунология. - 2000. - Том1. - №3. - С. 18-27.
10. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. - // Иммунология. - 2000. - №5. - С. 4-7.
11. Чучалин А.Г. - // Иммунология. - 2004. - №6. - С. 111-115.
12. Хышкитуев Б.С., Колесникова Л.И. - // Неинфекционная диагностика патологических состояний человека по выдыхаемому воздуху. - Иркутск. 1999.
13. Сидоренко Г.И., Зборовский Э.И., Левина Д.И. - // Тер. арх. - 1980. - №3. - С. 65-68.
14. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лишкиц Р.И. - //Вопр. Мед. Химии. - 1989. - №1. - С. 127-131.