

Л.В. Кузнецова

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

Лечение и профилактика острых респираторных заболеваний на фоне иммуномодулирующей терапии с применением комплекса Бион® 3

Иммунная система играет ведущую роль в патогенезе острых респираторных заболеваний (ОРЗ). Получены убедительные доказательства иммунологических нарушений при ОРЗ, проявляющихся в основном Т-клеточной дисфункцией, угнетением неспецифических факторов защиты и повышением концентрации эозинофильного катионного белка. Цель проведенного нами исследования — определить влияние добавления к стандартной терапии при ОРЗ современного иммуноактивного комплекса Бион® 3 на уровень эозинофильного катионного белка в плазме крови, а также продукцию цитокинов: интерлейкина-1 β , -4, фактора некроза опухоли- α , концентрацию циркулирующих иммунных комплексов и функциональную активность моноцитов. Установлено, что Бион® 3 оказывает благоприятный эффект в отношении лечения и профилактики ОРЗ, имеющих склонность к хронизации воспалительного процесса. Его дополнение к базисному лечению больных ОРЗ можно считать патогенетически обоснованным и клинически перспективным.

Ключевые слова: острые респираторные заболевания, эозинофильный катионный белок, хроническое воспаление.

Введение

Как известно, иммунная система играет ведущую роль в патогенезе острых респираторных заболеваний (ОРЗ) как у взрослых, так и у детей. Важное значение при выборе тактики лечения данной категории больных принадлежит факторам, которые возникают в поздней хронической стадии воспалительного процесса и контролируются иммунной системой (Дранник Г.Н., 2006; Казмірчук В.Є., Ковальчик Л.В., 2006; Кузнецова Л.В. та співавт., 2008).

На сегодня получены убедительные доказательства иммунологических нарушений при ОРЗ, что проявляется в основном Т-клеточной дисфункцией, угнетением неспецифических факторов защиты и повышением концентрации эозинофильного катионного белка (ЭКБ). ЭКБ обладает выраженной бактерицидной активностью, влияет на коагуляцию и фибринолиз, а также является мощным нейротоксином. Уровень ЭКБ в плазме крови коррелирует с признаками хронического воспалительного процесса,участвующего в поддержании готовности организма к частым простудным заболеваниям (Лолор Г.-мл. и соавт. (ред.), 2000; Кузнецова Л.В. (ред.), 2008; Кузнецова Л.В. та співавт., 2012). Таким образом, определение концентрации ЭКБ в плазме крови как маркера хронического воспаления может служить эффективным способом контроля эффективности лечения, в том числе у лиц с частыми повторными ОРЗ.

Как показано в обзорной работе И.Б. Щербак (2014), терапия и реабилитация этих больных является одним из актуальнейших вопросов иммунологии. Очень важно разработать комплекс медико-социальных мероприятий, направленных на восстановление функциональной ак-

тивности иммунной системы, необходима своевременная коррекция иммунного дисбаланса. Большинство иммунологов считают применение иммуномодулирующей терапии необходимым звеном комплексной реабилитации больных ОРЗ и наиболее перспективным направлением не только патогенетической терапии рецидивирующих респираторных инфекций, но и профилактики ОРЗ (Коровина Н.А., Заплатников А.Л., 2007; Ершова И.Б. и соавт., 2008; Феклисова Л.В., 2013; Харитонова Л.А., Исафилюва О.Е., 2013).

Частые ОРЗ, снижающие адаптационные возможности человека, способствуют повышенному расходу витаминов и микроэлементов, необходимых для нормального функционирования иммунной, эндокринной и нервной систем человека (Щеплягина Л.А. и соавт., 2006). Имеются убедительные данные о том, что комплексы витаминов и минералов проявляют иммуномодулирующую и антиоксидантную активность, оказывают противовоспалительное и адаптогенное действие. Наличие в их составе пробиотиков способствует росту штаммов полезных бактерий, заселяющих толстый кишечник (Каширская Н.Ю., 2000).

В последние годы разработаны новые иммуномодулирующие средства, представляющие сложные многокомпонентные витаминно-минеральные комплексы с пробиотиками. Одним из таких комплексов является **Бион® 3 — специальный пищевой продукт, восполняющий дефицит витаминов и минеральных веществ, нормализующий микрофлору кишечника и оказывающий иммуномодулирующее влияние**. Комплекс включает оригинальную комбинацию пробиотических штаммов *Tribiot harmonis* (*Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium bifidum* MF

20/5, *Bifidobacterium longum* SP 07/3). В состав Бион® 3 также входят 12 витаминов (A, C, D, E, витамины группы В) и необходимые организму следующие макро- и микроэлементы: кальций, железо, цинк (обеспечивает функциональную активность и дифференцировку Т-лимфоцитов), магний, марганец, йод, селен, хром и молибден.

Цель исследования — определить влияние добавления к стандартной терапии при ОРЗ (анальгетики/антагонисты, мукоалитики, антиконгестанты, индукторы интерферона, десенсибилизирующие средства, антибиотики при присоединении вторичной бактериальной инфекции) комплекса Бион® 3 на уровень ЭКБ в плазме крови, а также продукцию цитокинов: интерлейкина (ИЛ)-1 β , -4, фактора некроза опухоли (ФНО)- α , концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и функциональную активность моноцитов (ФАМ).

Объект и методы исследования

Исследование проводили в осенне-весенний период сезона подъема заболеваемости.

Обследовано 100 пациентов (65 женщин и 35 мужчин) в возрасте 14–50 лет. Все участники состояли на диспансерном учете по поводу частых и повторных ОРЗ, практически все периодически получали антибактериальную терапию. Больные были распределены на две репрезентативные группы: 1-я группа — 50 пациентов с ОРЗ, которым к вышеуказанной базисной терапии добавляли комплекс Бион® 3 по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 20 дней; 2-я группа — 50 пациентов с ОРЗ, которые получали только стандартную терапию; контрольная группа — 30 здоровых человек, доноров крови.

До начала лечения и по его окончании у всех пациентов определяли иммунологические показатели, в том числе уровень ЭКБ в плазме крови, показатели ЦИК и ФАМ у лиц, часто болеющих ОРЗ. Уровень ЦИК и ЭКБ в плазме крови устанавливали спектрофотометрическим методом с использованием боратного буфера и полиэтиленгликоля. ФАМ изучали оригинальным чашечным способом, при этом вычисляли фагоцитарные показатели: фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ) и индекс переваривания (ИП).

Результаты и их обсуждение

У всех участников отмечены значительные нарушения фагоцитарного звена иммунитета и низкие резервные возможности этих клеток, функциональный и количественный дисбаланс Т- и В-лимфоцитов и провоспалительных цитокинов.

Уровень ЭКБ в плазме крови больных ОРЗ до послелечения представлен в табл. 1.

При анализе полученных результатов установлено, что у больных 1-й группы на фоне добавления комплекса Бион® З к базисной терапии уровень ЭКБ соответствовал норме ($p<0,05$). У пациентов 2-й группы подобного эффекта не достигнуто. Исходя из того, что ЭКБ считается одним из основных маркеров хронического воспаления, применение препарата Бион® З в данном случае является патогенетически обоснованным.

В процессе лечения пациентов 1-й группы, получавших Бион® З, отмечена положительная динамика ряда симптомов, ассоциированных с наличием основной патологии (обложенность языка, нарушение носового дыхания, гиперемия и разрыхленность зева, кашель). Клиническое улучшение при применении комплекса Бион® З сопровождалось улучшением лабораторных показателей. Положительная динамика выявлена во всех исследуемых звеньях иммунной защиты: фагоцитарной активности, Т-клеточного звена иммунитета, что свидетельствовало о тенденции к нормализации функции иммунной системы.

Также отмечено новое качество комплекса Бион® З, которое ранее не изучалось, — противовоспалительное действие за счет снижения уровня ЭКБ. Это свидетельствует о высокой эффективности комплекса Бион® З в предотвращении развития ОРЗ. По окончании лечения у пациентов, получавших комплекс Бион® З, достоверно снижена частота ОРЗ, кратность и тяжесть течения заболевания, частота осложнений и потребность в применении антибактериальных препаратов. Это свидетельствует о достаточной эффективности комплекса Бион® З в отношении профилактики и лечения ОРЗ, что обусловлено его иммуномодулирующим и противовоспалительным свойствами. Таким образом, добавление комплекса Бион® З к стандартной терапии при ОРЗ привело к достоверно более значительному снижению уровня ЭКБ.

Также проанализирована межклеточная кооперация количества цитокинов в дина-

мике лечения, в том числе с использованием иммуномодулятора Бион® З, участвующих ОРЗ (табл. 2).

Полученные нами результаты свидетельствуют о способности клеток крови секретировать цитокины у больных ОРЗ в период ремиссии и у здоровых лиц. Наиболее ярко эти отличия прослеживаются в случаях спонтанной клеточной реактивности, что позволяет использовать данный параметр в качестве одного из диагностических критериев при оценке иммунологической реактивности и эффективности лечения. У больных ОРЗ после лечения с использованием комплекса Бион® З уровень ФНО- α и ИЛ-4 значительно снизился, а секреция ИЛ-1 β осталась на высоком уровне, очевидно, в ответ на длительное поступление в организм инфекционных аллергенов.

Одним из индикаторов состояния иммунного статуса организма и развития иммунокомплексных процессов является уровень ЦИК. Даже при незначительном его повышении происходит накопление последних в тканях, возрастает агрегация и адгезия тромбоцитов, что в свою очередь влечет нарушение микроциркуляции крови и облитерацию сосудов гемомикроциркуляторного русла, повреждение и некроз тканей. В развитии иммунокомплексного процесса важное значение имеют размеры иммунных комплексов. Наиболее патогенными являются иммунные комплексы среднего и малого размера, способные активировать систему комплемента, что обуславливает развитие воспалительного процесса. Именно эти иммунные комплексы взаимодействуют с рядом регуляторных систем организма, вызывая реакцию повреждения по типу феномена Артюса.

Нами изучена концентрация ЦИК у больных ОРЗ в процессе лечения (табл. 3).

До начала базисного лечения у обследованных отмечали достоверное увеличение количества среднемолекулярных ЦИК, уровень которых возрос в 3,8 раза по сравнению с контрольным показателем ($p<0,05$). Количество низкомолекулярных ЦИК увеличилось в 2,7 раза в сравнении с контролем, в то время как абсолютное количество высокомолекулярных ЦИК практически не изменилось. Так, суммарное количество средней и низкомолекулярной фракции ЦИК составляло к началу лечения в контрольной группе 85%, высокомолекулярных — было практически неизмененным. После завершения лечения отмечена четко выраженная тенденция к нормализации иммунологических показателей — снижение уровня ЦИК и уменьшение содержания в их составе наиболее патогенной низко- и среднемолекулярной фракции с $250\pm0,18$ до $180\pm0,12$ ед. опт. пл., а также с $290\pm0,18$ до $135\pm0,19$ ед. опт. пл. соответственно. Однако необходимо акцентировать внимание на том, что эти показатели, которые еще далеки от нормы ($90\pm0,1$ ед. опт. пл.), имеют лишь тенденцию к снижению, поэтому следует продолжать лечение у данной категории больных, внедрять дополнительные иммунореабилитационные методы на фоне базисной терапии, а также отслеживать группы риска с дальнейшим индивидуальным лечением.

При изучении показателей ФАМ продемонстрировано, что к началу лечения в основной группе больных были единичные типичные сдвиги: снижение ФЧ в основной группе в 2,2, ФИ — в 1,9, ИП — в 2,6 раза (табл. 4).

Полученные данные свидетельствуют о том существенном угнетении фагоцитарной реакции у больных до лечения. После окончания терапии в контрольной группе отмечено повышение показателей ФАМ до уровня низких значений физиологической

Таблица 1

Группа	Уровень ЭКБ у больных ОРЗ до и после лечения	
	Уровень ЭКБ ($M\pm m$), нг/мл	
	до лечения	после лечения
Контрольная (n=30)	6,8±0,01	—
1-я (n=50)	56,7±0,11*	7,1±0,02**
2-я (n=50)	50,5±0,09*	39,6±0,08**

*Достоверные различия с группой здоровых доноров ($p<0,05$); **достоверные различия с данными до и после лечения ($p<0,05$).

Таблица 2

Показатели (пг/мл)	Показатели продукции цитокинов у больных ОРЗ в динамике лечения ($M\pm m$)			
	Группа		Группа	
	Контрольная (n=30)	1-я (n=50)	2-я (n=50)	
ФНО- α	25±1,5	562±55,7*	441,7±3,7**	421±32,1*
ИЛ-1 β	80,40±10,1	733,6±104,8*	730,0±121,6	504,1±99,2*
ИЛ-4	25,15±1,5	81,3±13,5*	27,3±6,3**	54,7±10,8*

*Достоверные различия показателей у больных ОРЗ по сравнению со здоровыми лицами; **достоверные различия до и после лечения.

Таблица 3

ЦИК	Концентрация ЦИК у больных ОРЗ до и после лечения ($M\pm m$) (ед. опт. пл.)			
	Группа		Группа	
	Контрольная (n=30)	1-я (n=50)	2-я (n=50)	
Низкомолекулярные	90±0,1	250±0,18*	180±0,12**,**	140±0,14*
Среднемолекулярные	90±0,5	290±0,18*	135±0,19**,**	180±0,15*
Высокомолекулярные	90±0,4	95±0,21	90±0,01	70±0,12

*Достоверность показателей ЦИК до лечения по сравнению с контролем, $p<0,05$; **достоверность показателей ЦИК после лечения по сравнению с контролем, $p<0,05$; ***достоверность показателей ЦИК до и после лечения, $p<0,05$.

Таблиця 4

Показатели ФАМ	Контрольная (n=30)	Показатели ФАМ у больных ОРЗ до и после лечения (M±m)			
		Группа			
		1-я (n=50) до лечения	после лечения	2-я (n=50) до лечения	после лечения
ФЧ, %	4,0±0,05	1,8±0,05*	3,6±0,04**, ***	1,4±0,03*	2,5±0,01**, ***
ФИ, у.е.	28,8±2,2	15,4±1,6*	26,6±1,8**, ***	12,0±1,4*	18,6±1,3**, ***
ИП, у.е.	26,3±1,2	10,2±0,6*	25,5±0,8**, ***	9,5±0,4*	19,8±0,9**, ***

*Достоверность показателей ФАМ до лечения по сравнению с контролем, $p<0,05$; **достоверность показателей ФАМ после лечения по сравнению с контролем, $p<0,05$; ***достоверность показателей ФАМ до и после лечения.

нормы. Поэтому на момент окончания традиционного лечения сохранялась достоверная разница изучаемых показателей, особенно тех, которые относятся к фазе переваривания ФАМ. При использовании комплекса Бион® 3 на фоне традиционной терапии у больных ОРЗ прослеживалась нормализация фагоцитоза.

Таким образом, мы имеем возможность акцентировать внимание на том, что у больных ОРЗ отмечены изменения в иммунной системе за счет значительных проявлений иммунокомплексных процессов и показателей фагоцитарной системы. Происходит наиболее выраженное повышение уровня низко- и среднемолекулярных ЦИК, тогда как показатели высокомолекулярных ЦИК практически не изменяются в сравнении с контролем. После проведенного лечения показатели низко- и высокомолекулярных ЦИК остаются достоверно высокими.

Известно, что иммунные комплексы среднемолекулярной массы с огромными трудностями элиминируют из организма человека, особенно при снижении фагоцитарной активности макрофагально-моноцитарной фагоцитирующей системы. Иммунные комплексы среднемолекулярной массы могут активировать систему комплемента по альтернативному пути, что способствует поддержке воспалительного процесса. Для уменьшения выраженности воспалительного процесса мы рекомендуем применять иммунотерапию с помощью комплекса Бион® 3, который содействует выведению низко- и среднемолекулярных ЦИК из организма.

В клиническом плане комплекс Бион® 3 способствовал улучшению как субъективной, так и объективной симптоматики среди обследованных больных ОРЗ, что в целом характеризовалось ликвидацией или уменьшением выраженности признаков обострения хронического воспалительного процесса.

Исходя из полученных данных, можно считать патогенетически обоснованным и клинически перспективным включение современного иммуноактивного комплекса Бион® 3 в схему лечения больных ОРЗ.

Выводы

1. Комплекс Бион® 3 обладает двойным механизмом действия: иммуномодулирующим и противовоспалительным (снижение уровня ЭКБ), действуя как в раннюю, так и в позднюю фазу воспалительного процесса.

2. Бион® 3 оказывает благоприятный эффект в отношении лечения и профилактики ОРЗ, имеющих склонность к хронизации воспалительного процесса, что подтверждается снижением уровня ЭКБ.

Список использованной литературы

- Дранник Г.Н. (2006) Клиническая иммунология и аллергология. Пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей. Полиграф Плюс, Киев, 482 с.
- Ершова И.Б., Ширина Т.В., Ткаченко В.И. и др. (2008) Проблема часто и длительно болеющих детей и методы оптимизации их лечения. Здоровье ребенка, 2(11) (<http://www.mif-ua.com/archive/article/5058>).
- Казмірчук В.Є., Ковальчук Л.В. (2006) Клінічна імунологія та алергологія. Нова книга, Вінниця, 528 с.
- Каширська Н.Ю. (2000) Значення пробіотиків та пребіотиків в регуляції кишечної мікрофлори. РМЖ (Русский медицинский журнал), 13–14 (http://rmj.ru/articles_1659.htm).
- Коровина Н.А., Заплатников А.Л. (2007) Часто болеющие дети и современные возможности иммунопрофилактики острых респираторных инфекций. Трудный пациент (<http://t-pacient.ru/articles/6036/>).
- Кузнецова Л.В. (ред.) (2008) Алергология. Київ, 365 с.
- Кузнецова Л.В., Альошина Р.М., Фролов В.М. та ін. (2008) Лікувальна тактика при невідкладних станах в алергології. Київ, 37 с.
- Кузнецова Л.В., Бабаджан В.Д., Фролов В.М. (ред.) (2012) Клінічна та лабораторна імунологія. Поліграф плюс, Київ, 922 с.
- Лолор Г.-мл., Фишер Т., Адельман Д. (ред.) (2000) Клиническая иммунология и аллергология. Практика, Москва, 806 с.
- Сорока Н.Ф., Савченко М.А. (1995) Современные представления о роли эозинофилов в организме и гиперэозинофильных синдромах. Мед. новости, 3: 17–29.
- Феклісова Л.В. (2013) Иммунная реабилитация часто болеющих детей: возможности применения Бион® 3 Кид в качестве средства профилактики ОРЗ. Мед. совет (Спецвыпуск), 12 с.
- Харитонова Л.А., Исафилова О.Е. (2013) Особенности коррекции иммунного статуса у часто болеющих детей. Мед. совет, 1: 42–45.
- Щеплягіна Л.А., Болотова Н.В., Римарчук Г.В. и др. (2006) Витаминно-минеральные комплексы с пробиотиками у часто болеющих детей. РМЖ (Русский медицинский журнал), 19: 1364–1367.
- Шербак И.Б. (2014) Бион® 3 Кид в комплексной иммунореабилитации часто болеющих детей. Укр. мед. часопис, 2(100): 78–81.

Лікування і профілактика гострих респіраторних захворювань на фоні імуномодулюючої терапії із застосуванням комплексу Бион® 3

Л.В. Кузнецова

Резюме. Імунна система відіграє провідну роль у патогенезі гострих респіратор-

них захворювань (ГРЗ). Отримано переважно колективні докази імунологічних порушень при ГРЗ, які проявляються в основному T-клітинною дисфункцією, пригніченням неспецифічних факторів захисту та підвищеннем концентрації еозинофільного катіонного білка. Мета проведеного нами дослідження – визначити вплив додавання до стандартної терапії при ГРЗ сучасного імуноактивного комплексу Бион® 3 на рівень еозинофільного катіонного білка в плазмі крові, а також продукцію цитокінів: інтерлейкіну-1 β , -4, фактора некрозу пухлини- α , концентрацію циркулюючих імунних комплексів та функціональну активність моноцитів. Встановлено, що Бион® 3 демонструє сприятливий ефект щодо лікування і профілактики ГРЗ, що мають схильність до хронізації запального процесу. Його доповнення до базисного лікування хворих на ГРЗ можна вважати патогенетично обґрунтованим і клінічно перспективним.

Ключові слова: гострі респіраторні захворювання, еозинофільний катіонний білок, хроніче запалення.

Treatment and prevention of acute respiratory disease on the background of therapies using complex Bion® 3

L.V. Kuznetsova

Summary. The immune system plays a key role in the pathogenesis of acute respiratory infections (ARI). Clear evidence of immunological disturbances in ARI, mainly manifested in T-cell dysfunction, inhibition of non-specific defense and increasing the concentration of eosinophil cationic protein. We conducted a study to determine the effect of adding to the standard therapy for ARI complex modern immunoreactive Bion® 3 on eosinophil cationic protein levels in the blood plasma, as well as the production of cytokines: interleukin-1 β , -4, tumor necrosis factor- α , the concentration of circulating immune complexes and monocytes functional activity. Found that Bion® 3 has a beneficial effect on the treatment and prevention of ARI with a tendency to chronic inflammation. Addition of the Bion® 3 to the basic treatment of patients with ARI can be considered as pathogenetically substantiated and clinically promising.

Key words: acute respiratory disease, eosinophilic cationic protein, chronic inflammation. □

Адрес для переписки:

Кузнецова Лариса Владимировна
04112, Киев, ул. Дорогожицкая, 9
НМАПО имени П.Л. Шупика,
кафедра клинической, лабораторной
имmunологии и аллергологии

Получено 18.06.2014

Стаття подготовлена при содействии компании

«Др. Редди's»

1-Бион-25/07/2014/-OTX