Здоровье ребёнка

Клінічна педіатрія / Clinical Pediatrics

УДК 616.233-002.1-053.2:582.794.2:615.451.1:577.112.6:615.281.9 DOI: 10.22141/2224-0551.13.6.2018.143157
Абатуров О.Є., Токарєва Н.М., Нікуліна А.О.
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Вплив екстракту листя плюща на продукцію антимікробних пептидів при гострому простому бронхіті в дітей

For cite: Zdorov´e rebenka. 2018;13(6):553-559. doi: 10.22141/2224-0551.13.5.2018.143157

Резюме. ***Актуальність.*** *Сьогодні спостерігається тенденція до пролонгованого перебігу гострих респіраторних інфекцій, що вимагає розробки медикаментозних способів запобігання його розвитку.* ***Мета роботи*** *— вивчення клініко-імунологічної ефективності екстракту листя плюща звичайного при лікуванні гострого простого бронхіту в дітей.* ***Матеріали та методи.*** *Під наглядом перебували 40 дітей віком 2—6 років, хворих на гострий простий бронхіт, 14 дітей отримувала препарат Пектолван Плющ. При проведенні роботи використовувалися клінічні і лабораторні методи дослідження. Тяжкість стану хворого оцінювалася за шкалою BSS (Bronchitis severity score). Лабораторне дослідження включало: загальний аналіз крові, сечі, назоцитологічні, імуноферментні методи. Етіологічний діагноз установлювався на підставі вірусологічних методів дослідження. При визначенні концентрації лактоферину використовувався набір Human Lactoferrin NK 329 Edition 06-16 виробництва компанії Hycult Biotech (США), нейтрофільних α-дефензинів (1—3) — реактиви Human HNP NK317 Edition 08-16 виробництва компанії Hycult Biotech (США).* ***Результати.*** *Гострий бронхіт у хворих, які спостерігалися, викликаний вірусними агентами. У всіх дітей, хворих на гострий простий бронхіт, захворювання мало гострий початок і виявлялося катаральним і загальнозапальним синдромами. Застосування в терапії відхаркувального препарату Пектолван Плющ сприяло більш швидкому зменшенню клінічних проявів захворювання, запобіганню затяжному перебігу, супроводжувалося вірогідним зниженням кількості лейкоцитів слизу носової порожнини і збільшенням вмісту лактоферину в ротоглотковій рідині до періоду реконвалесценції.* ***Висновки.*** *Екстракт листя плюща є не тільки симптоматичним відхаркувальним, але й патогенетичним лікарським засобом, який можна вважати препаратом вибору при лікуванні гострого простого бронхіту в дітей.*

Ключові слова: *гострий простий бронхіт; діти; імунітет; екстракт листя плюща; лактоферин; α-дефензини*

Вступ

У нозологічній структурі гострих респіраторних інфекцій дитячого віку провідне місце посідають гострі прості бронхіти (ГПБ). Частота зустрічальності гострого бронхіту становить від 74 до 96 ‰. Останнім часом відзначається патоморфоз гострих респіраторних захворювань у дітей, який характеризується схильністю до розвитку затяжного й ускладненого перебігу [3, 5]. Під час лікування ГПБ з урахуванням того, що одним із ключових проявів ГПБ є кашель, разом із використанням етіотропних лікарських засобів широко застосовуються відхаркувальні препарати, які сприяють відновленню дренажної функції бронхіального дерева і запобігають розвитку затяжного перебігу захворювання [2]. У численних клінічних дослідженнях продемонстровано високий профіль ефективності та безпеки застосування екстракту листя плюща звичайного (Hederae helicis e folium), що належить до сімейства Araliaceae, при лікуванні респіраторних захворюваннях як у дітей, так і в дорослих [1, 13, 17, 19, 24, 30]. Ми припускаємо, що дія екстракту листя плюща звичайного не

© «Здоров'я дитини» / «Здоровье ребенка» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2018
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для кореспонденції: Абатуров Олександр Євгенович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: alexabaturov@i.ua
For correspondence: Oleksandr Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: alexabaturov@i.ua

обмежується індукцією відхаркувального ефекту, а проявляється також впливом на продукцію ефекторних молекул неспецифічного захисту респіраторного тракту, що зумовлено високим вмістом сапонінів [1].

Мета роботи — вивчення клініко-імунологічної ефективності препарату екстракту листя плюща звичайного при лікуванні гострого простого бронхіту в дітей.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебували 40 дітей віком від двох до шести років, хворих на ГПБ, які лікувалися стаціонарно в міській клінічній лікарні № 1 м. Дніпра. Група з 14 дітей отримувала препарат Пектолван Плющ по 2,5 мл 3 рази на добу. Решта хворих отримувала стандартну терапію (пероральна регідратація, вітамінотерапія, симптоматична терапія), що відповідала протоколу ведення дітей, хворих на гострий простий бронхіт, затвердженому МОЗ України. При проведенні роботи використовувались клінічні й лабораторні методи дослідження.

Загальноклінічне дослідження включало вивчення скарг хворих, анамнезу життя та захворювання і клінічне обстеження органів і систем організму. При клінічній оцінці стану тяжкості хворого використовувалась запропонована L. Dome, R. Schuster в 1996 році шкала BSS (Bronchitis severity score) [16, 21, 23]. Згідно з даними метааналізу, шкала BSS є адекватним інструментом для клінічної оцінки перебігу ГПБ [29]. Шкала BSS інтегрує вираженість проявів п'яти клінічних ознак ГПБ: кашлю, відходження мокротиння, аускультативне визначення хрипів, наявність болю в грудній клітці під час кашлю та диспное. Вираженість цих ознак оцінюється за п'ятибальною шкалою Likert: 0 — відсутня, 1 — помірна, 2 — середньої тяжкості, 3 — тяжка і 4 — дуже тяжка. Діапазон сумарної кількості балів коливається від 0 до 20 [4].

Лабораторне дослідження включало: загальний аналіз крові, сечі, назоцитологічні, імуноферментні методи. Етіологічний діагноз встановлювався на підставі вірусологічних методів дослідження.

Вміст антимікробних факторів у ротоглотковій рідині досліджувався за допомогою імуноферментного аналізу ELISA в сертифікованій імунологічній лабораторії лікувально-діагностичного центру «Аптеки медичної академії» за адресою: м. Дніпро, пл. Соборна, 4; лізензія АЕ № 459359 від 18.09.2014 р., ldc @ dialab.dp.ua. Для визначення концентрації лактоферину використовувався набір Human Lactoferrin NK 329 Edition 06-16 виробництва компанії Hycult Biotech (США), кількість нейтрофільних α-дефензинів (1–3) (Human Neutrophil Peptides 1–3 — HNP 1–3) визначалась за допомогою реактивів Human HNP NK317 Edition 08-16 виробництва компанії Hycult Biotech (США).

Статистична обробка даних проводилася за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програм Statgraf. Вірогідність відмінностей статистичних сукупностей у разі нормального розподілу оцінювалась за допомогою t-критерію Стьюдента і в разі ненормального розподілу — за допомогою критерію Манна — Уїтні (U).

Результати

Гострий бронхіт, що спостерігався у хворих, був викликаний вірусними агентами. Етіологічна структура гострого бронхіту подана в табл. 1.

У всіх дітей, хворих на ГПБ, захворювання почалося гостро і проявлялося у вигляді катарального та загальнозапального синдромів. У симптоматичній структурі проявів ГПБ переважали кашель (2,4–2,7 бала) і вологі різнокаліберні розсіяні хрипи (2,3–2,9 бала). Застосування в терапії відхаркувального препарату Пектолван Плющ у хворих із ГПБ сприяло більш швидкому зменшенню клінічних проявів захворювання (t-критерій — 7,90; p = 0,000001) (табл. 2).

Установлено, що на час періоду одужання у хворих із ГПБ, які отримували препарат Пектолван Плющ, спостерігалася вірогідно менша вираженість таких проявів хвороби, як: кашель (t-критерій — 2,68; p = 0,01), аускультативне визначення хрипів (t-критерій — 6,96; p = 0,000001), диспное (t-критерій — 5,81; p = 0,000001), ніж у хворих, які не отримували препарат Пектолван Плющ. У жодного хворого з ГПБ, який отримував препарат Пектолван Плющ, не було виявлено навіть тенденції до формування затяжного перебігу захворювання.

Таблиця 1. Етіологічна структура ГПБ у хворих

Вірус	Абсолютна кількість та частка хворих із гострими бронхітами, що викликані різними вірусними агентами	
	Абсолютна кількість	Відносна кількість (%)
Респіраторно-синцитіальний вірус	11	27,5
Аденовірус	14	35,0
Вірус грипу, тип А	5	12,5
Вірус парагрипу 1	6	15,0
Вірус парагрипу 2	1	2,5
Вірус парагрипу 3	3	7,5
Усього	40	100,0

Необхідно відзначити, що застосування препарату Пектолван Плющ при лікуванні ГПБ супроводжувалося й вірогідним зниженням кількості лейкоцитів у слизі носової порожнини (табл. 3). **Так, в осіб, які не отримували препарат Пектолван Плющ, згідно з даними назоцитограм, кількість лейкоцитів у полі зору зберігалася приблизно на одному рівні упродовж захворювання, тоді як у хворих, які отримували препарат Пектолван Плющ, їх кількість знижувалася з 16,7 ± 3,8 до 8,0 ± 1,7 (t-критерій — 2,09; p = 0,047).**

Вплив терапії із застосуванням препарату Пектолван Плющ на кількість антимікробних факторів у ротоглотковій рідині поданий у табл. 4.

Включення препарату Пектолван Плющ у терапію дітей, хворих на ГПБ, вірогідно (t-критерій — 2,07; p = 0,046) сприяло збільшенню вмісту лактоферину в ротоглотковій рідині на час періоду реконвалесценції ГПБ, що не спостерігалося у хворих дітей, які не отримували даний препарат. Цікавим є те, що екстракт листя плюща звичайного, впливаючи на рівень продукції лактоферину, не впливав на концентрацію нейтрофільних α-дефензинів (1–3) у ротоглотковій рідині.

Обговорення

Призначення препарату Пектолван Плющ дітям під час лікування ГПБ сприяє швидшому одужанню і скороченню тривалості катарального синдрому. Так, на тлі терапії даним препаратом більш швидко регресують прояви кашлю, утрудненого дихання, скорочується період аускультативної реєстрації вологих хрипів над поверхнею легень. Більш швидке зникнення катарального синдрому супроводжується підвищенням концентрації лактоферину в ротоглотковій рідині в періоді реконвалесценції. **На нашу думку, посилення продукції лактоферину клітинами слизової оболонки на тлі терапії препаратом Пектолван Плющ є ще одним патогенетичним механізмом противірусної та протизапальної дії екстракту листя плюща звичайного.**

Згідно з результатами, отриманими Eun-Hye Hong і співавт. [14], екстракт листя плюща звичайного має противірусну дію. Автори показали, що тритерпеноїдний сапонін листя плюща — гедерасапонін F пригнічує синтез віріонів грипу A/PR/8 і підвищує ефективність терапії озельтамівіру. Ймовірно, що посилення продукції лактоферину на

Таблиця 2. Динаміка вираженості клінічних проявів (за шкалою BSS) гострого простого бронхіту в дітей, які не отримували або отримували відхаркувальний засіб Пектолван Плющ

Клінічні ознаки захворювання	Стандартна терапія без застосування препарату Пектолван Плющ		Терапія із застосуванням препарату Пектолван Плющ	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Кашель	2,5 ± 0,1	1,8 ± 0,1	2,4 ± 0,3	1,2 ± 0,2*
Виникнення болю при кашлі	0,7 ± 0,2	0	0,8 ± 0,2	0
Відходження мокротиння	1,9 ± 0,2	1,8 ± 0,1	2,1 ± 0,2	1,5 ± 0,2
Наявність хрипів	2,7 ± 0,2	0,8 ± 0,2	2,3 ± 0,3	0,1 ± 0,1*
Диспное	1,6 ± 0,2	0,8 ± 0,1	1,6 ± 0,2	0,3 ± 0,1*
Загальна сума балів	9,5 ± 0,6	5,2 ± 0,5	8,8 ± 0,6	3,1 ± 0,4*

Примітка: * — вірогідна відмінність.

Таблиця 3. Динаміка назоцитограми у хворих із гострим простим бронхітом, які не отримували й отримували відхаркувальний засіб Пектолван Плющ

Показники назоцитограми	Стандартна терапія без застосування препарату Пектолван Плющ		Терапія із застосуванням препарату Пектолван Плющ	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Кількість лейкоцитів у полі зору	14,6 ± 1,9	12,5 ± 2,2	16,7 ± 3,8	8,0 ± 1,7
Нейтрофіли (%)	90,3 ± 2,4	87,6 ± 4,5	85,5 ± 8,7	82,0 ± 5,9
Еозинофіли (%)	2,3 ± 0,9	1,8 ± 0,3	3,3 ± 0,4	1,2 ± 0,4

Таблиця 4. Динаміка вмісту антимікробних факторів у ротоглотковій рідині в дітей, хворих на гострий простий бронхіт, які не отримували або отримували відхаркувальний засіб Пектолван Плющ

Показник	Стандартна терапія без застосування препарату Пектолван Плющ		Терапія із застосуванням препарату Пектолван Плющ	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
α-дефензини (1–3) (нг/мл)	1,88 ± 0,18	1,81 ± 0,15	1,68 ± 0,13	1,78 ± 0,15
Лактоферин (мкг/мл)	1,81 ± 0,17	1,77 ± 0,12	1,70 ± 0,12	2,08 ± 0,09*

Примітка: *— вірогідна відмінність.

тлі лікування препаратом Пектолван Плющ також сприяє зниженню вірусного навантаження. Установлено, що на ранніх етапах інфекційного процесу лактоферин має досить виражену противірусну активність щодо вірусу грипу, респіраторно-синцитіального вірусу та аденовірусу [6]. Вважають, що лактоферин, зв'язуючись із вірусними структурними поліпептидами або з клітинними рецепторами (глікозаміноглікани, гепарансульфат) макроорганізму, просторово роз'єднує інфекційний агент і рецептор, перешкоджаючи закріпленню вірусів на поверхні клітинної мембрани [12]. Ядерна локалізація лактоферину, виявлена в різних типах епітеліальних клітин людини, свідчить про те, що лактоферин має противірусну дію не тільки на ранній стадії взаємодії вірусу з поверхневими рецепторами клітини, але й після проникнення вірусу в клітину. Здатність лактоферину проявляти виражену противірусну активність підкреслює його значення в системі захисту слизової оболонки респіраторного тракту від патогенних інфектів [6].

На думку Janka Schulte Michels і співавт. [25], компоненти екстракту листя плюща звичайного підвищують стабільність комплексу фактора транскрипції NF-κB із його інгібуючим фактором IκBα, що перешкоджає ядерній транслокації фактора транскрипції NF-κB і, як наслідок, індукції транскрипції прозапальних генів. Компоненти екстракту листя плюща звичайного перешкоджають або гальмують продукцію TNF-α і IL-6. Сапонін листя плюща — гедерасапонін F пригнічує рекрутинг прозапальних $CD11b^{+}Ly6^{+}$ і $CD11b^{+}Ly6^{int}$ моноцитарних клітин у респіраторному тракті під час вірусної інфекції [14].

У модуляції активності запальної реакції бере участь і лактоферин. Лактоферин вважають гострофазовим білком, який функціонує як представник родини алармінів, що вивільняються з нейтрофілів після їх інфікування. Лактоферин бере участь в організації зв'язку між нейтрофілами і дендритними клітинами, стимулюючи перехід від вродженої до адаптивної імунної відповіді [18]. Лактоферин, взаємодіючи з В-лімфоцитами, сприяє антитілоутворенню [27].

Лактоферин впливає на клітини макроорганізму, взаємодіючи: 1) з мультилігандними рецепторами — LRP1, LRP2 (low-density lipoprotein receptor-related proteins-1, -2), які розташовані на макрофагах, тромбоцитах; 2) інтелектином-1, що експресується на моноцитах, лімфоцитах, епітеліоцитах тонкого кишечника; 3) нуклеоліном (табл. 5).

Лактоферин може взаємодіяти з дрейфуючим між мембранною поверхнею і клітинним ядром поверхневим нуклеоліном. Проникаючи в ядро клітини, лактоферин зв'язується зі специфічними ділянками ДНК та таким чином регулює процеси транскрипції генів, продукти яких беруть участь у регуляції різноманітних фізіологічних і патофізіологічних процесів [22].

Лактоферин має імуномодулюючу активність, викликаючи як про-, так і протизапальні ефекти (табл. 6).

Протизапальний ефект лактоферину переважно обумовлений його здатністю зв'язуватися з такими патогенасоційованими молекулярними паттернами (PAMP), як ліпополісахариди (LPS) і неметильований CpG бактеріальної ДНК. Лактоферин перешкоджає їх взаємодії з TLR і, як наслідок, сприяє зниженню рівня продукції прозапальних цитокінів [15].

Крім того, лактоферин нейтралізує вільний LPS, він взаємодіє з CD14 — аксесуарною молекулою механізмів рекогніції PAMP, порушуючи активацію TLR4 [8]. Також лактоферин пригнічує активність рецепторів TLR2, TLR9. Рестрикція збудження TLR обмежує рівень активації фактора транскрипції NF-κB [31], як наслідок, відбувається зменшення продукції прозапальних цитокінів та хемокінів

Таблиця 5. Характеристика рецепторів лактоферину [22]

Рецептор	Регіон експресії	Субклітинна локалізація	Ліганди	Фізіологічна функція
LRP1	Легені, печінка, мозок, яєчка, ендометрій, жирова тканина	Цитоплазматична мембрана	Ліпопротеїни, білки позаклітинного матриксу, комплекси інгібіторів протеаз/протеази, віруси, фактори росту і цитокіни	Ендоцитарний рецептор для апоптотичних клітин
LRP2	Епітелій, нирки	Цитоплазматична мембрана	Транспортні протеїни, пептиди, гормони, сигнальні молекули, ферменти	Може опосередковувати ендоцитоз ЛВП, потенційний рецептор ендоцитозу
Інтелектин-1 (оментин)	Тонка і товста кишки, вісцеральна жирова тканина	Цитоплазматична мембрана	Залишки галактофуранозилу	Захист від патогенів, підвищення чутливості до інсуліну (солютабна форма)
Нуклеолін	Убіквітарно	Цитоплазматична мембрана, цитоплазма, ядро	Ендостатин та інші потенційні ліганди	Деконденсація хроматину шляхом зв'язування з гістонами відіграє роль у транскрипції

(IL-1α і β, IL-6, CXCL8/IL-8, TNF-α, IL-12, IL-15, IFN-α і IFN-β), циклооксигеназ (COX1 і COX2) і генерації монооксиду азоту; експресії протеїнів, що беруть участь в ініціюванні адаптивних імунних реакцій (CD80, CD86 і CD40) [9]. Romy Fischer і співавт. [10] продемонстрували, що лактоферин є раннім модулятором відповіді на антигенний вплив, що контролює співвідношення продукції IL-12 і IL-10.

З огляду на наявність рецепторів на поверхні моноцитів, макрофагів, лімфоцитів до лактоферину, на думку Orla M. Conneely [7], даний протеїн може безпосередньо пригнічувати продукцію прозапальних цитокінів імуноцитів.

В експерименті продемонстровано, що внутрішньоочеревинне введення лактоферину мишам із гострим ураженням легень сприяє зниженню рівня запальної реакції. Після введення лактоферину мишам із гострим LPS-індукованим ураженням легень спостерігається значне зниження активності легеневої мієлопероксидази, концентрації TNF-α і кількості імуноцитів у рідині бронхоальвеолярного лаважу, а також ступеня інфільтрації запальними клітинами тканини уражених регіонів легень і вираженості набряку тканин [20].

Таким чином, компоненти екстракту листя плюща звичайного прямо або за рахунок індукованого ними лактоферину, пригнічуючи реплікацію вірусів (зокрема, грипу) і гальмуючи активність фактора транскрипції NF-κB, сприяють саногенезу при гострому простому бронхіті та знижують ймовірність розвитку пролонгованого перебігу захворювання (рис. 1).

Таблиця 6. Імуномодулююча дія лактоферину [18]

Експериментальна модель	Організм	Вплив на імунну систему	Інші ефекти дії лактоферину
Запалення легенів	Миша	Інгібування генерації АКМ	Пригнічення активності запалення
Сепсис	Людина	Скасування гіперреакції лейкоцитів крові на вплив LPS	Гальмування LPS-індукованої продукції TNF-α
Овальбумін-індукований плеврит	Миша	Продукція Th1-асоційованих цитокінів	Поліпшення перебігу легеневої патології
Пошкодження слизової оболонки кишечника хімічними подразниками	Миша	Інгібування активності MPO і експресії IL-1β і TNF-α	Зниження рівня прояву гістологічних ознак запалення
Туберкульоз легень	Миша	Підсилення презентації антигена, модуляція спектра цитокінів, що продукуються	Зниження рівня активності запалення і бактеріального навантаження
Ендотоксемія	Миша	Інгібування генерації АКМ?	Зниження смертності та захворюваності

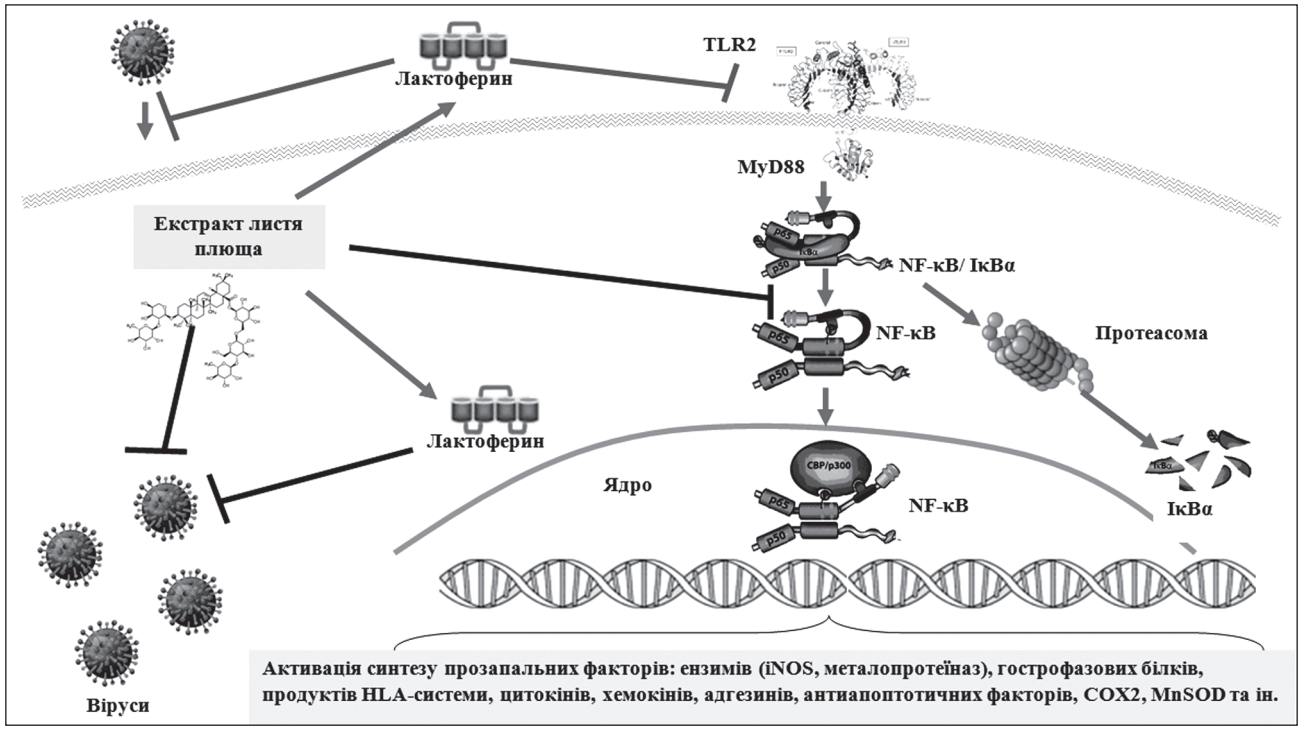

Рисунок 1. Противірусний і протизапальний механізм дії екстракту листя плюща

Екстракт листя плюща звичайного, сприяючи продукції лактоферину, не впливає на рівень вмісту нейтрофільних дефензинів (1–3) у ротоглотковій рідині. Цілком ймовірно, в основі даного феномену лежить протизапальна активність екстракту листя плюща, що перешкоджає рекрутуванню нейтрофілів. Обмеження кількості нейтрофілів, залучених у місце ураження, й обумовлює відсутність приросту концентрації дефензинів. Однак можливо, що компоненти екстракту листя плюща звичайного не впливають на сигнальні шляхи, що асоційовані з продукцією дефензинів.

Висновки

Гострий простий бронхіт, що посідає провідне місце в структурі гострих захворювань органів дихання в дітей, викликається респіраторно-тропними вірусами і клінічно характеризується переважанням катарального синдрому, що обумовлює застосування відхаркувальних лікарських засобів. Одним з ефективних і безпечних відхаркувальних препаратів, рекомендованих для застосування при захворюваннях органів дихання в періоді дитинства, є Пектолван Плющ, що містить екстракт листя плюща звичайного. Застосування препарату Пектолван Плющ у дітей, хворих на ГПБ, супроводжується зменшенням тривалості клінічної симптоматики захворювання, особливо катарального синдрому. **На тлі лікування препаратом екстракту листя плюща звичайного відбувається підвищення вмісту лактоферину, що, цілком ймовірно, сприяє елімінації інфекційних агентів і пригніченню надлишкової активності запального процесу. Згідно з отриманими даними вважаємо, що препарат Пектолван Плющ є не тільки симптоматичним відхаркувальним, але й патогенетичним лікарським засобом при лікуванні гострого простого бронхіту в дітей.**

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

References

1. *Abaturov AE, Babich VL, Tokareva NM. The expectorant therapy for acute respiratory infections in children. Zdorov'e rebenka. 2018;5(13):478-483. doi: 10.22141/2224-0551.13.5.2018.141563. (in Russian).*
2. *Bekchanova YH, Abdalov ShU, Kurvandurdieva NK. Acute bronchitis in children and effective combined drugs used in this pathology. Current scientific research in the modern world. 2017;(24):87-89. (in Russian).*
3. *Dzhumagaziev AA. The use of immunomodulators and metabolites for the prevention of acute bronchitis and acute pneumonia in children. Novaja nauka: teoreticheskij i prakticheskij vzgljad. 2016;(117-3):44-45. (in Russian).*
4. *Kryuchko TO, Abaturov OE, Tkachenko OYa, Tokareva NM. Priority of using herbal medicines in the treatment of viral respiratory infections in children. Zdorov'e rebenka. 2018;13(1):28-34. doi: 10.22141/2224-0551.13.1.2018.127062. (in Russian).*
5. *Sukhorukova DN, Kuznetsova TA. Epidemiology of acute bronchitis and bronchiolitis in children. Evrazijskij souz ucenyh. 2016;(32):19-21. (in Russian).*
6. *Berlutti F, Pantanella F, Natalizi T, et al. Antiviral properties of lactoferrin-a natural immunity molecule. Molecules. 2011 Aug 16;16(8):6992-7018. doi: 10.3390/molecules16086992.*
7. *Ward PP, Uribe-Luna S, Conneely OM. Lactoferrin and host defense. Biochem Cell Biol. 2002;80(1):95-102.*
8. *Drago-Serrano ME, Campos-Rodríguez R, Carrero JC, de la Garza M. Lactoferrin: Balancing Ups and Downs of Inflammation Due to Microbial Infections. Int J Mol Sci. 2017 Mar 1;18(3). pii: E501. doi: 10.3390/ijms18030501.*
9. *Figueroa-Lozano S, Valk-Weeber RL, van Leeuwen SS, et al. Dietary N-Glycans from Bovine Lactoferrin and TLR Modulation. Mol Nutr Food Res. 2018 Jan;62(2). doi: 10.1002/mnfr.201700389.*
10. *Fischer R, Debbabi H, Dubarry M, Boyaka P, Tome D. Regulation of physiological and pathological Th1 and Th2 responses by lactoferrin. Biochem Cell Biol. 2006 Jun;84(3):303-11. doi: 10.1139/o06-058.*
11. *Gepdiremen A, Mshvildadze V, Süleyman H, Elias R. Acute anti-inflammatory activity of four saponins isolated from ivy: alpha-hederin, hederasaponin-C, hederacolchiside-E and hederacolchiside-F in carrageenan-induced rat paw edema. Phytomedicine. 2005 Jun;12(6-7):440-4. doi: 10.1016/j.phymed.2004.04.005.*
12. *Gualdi L, Mertz S, Gomez AM, Ramilo O, Wittke A, Mejias A. Lack of effect of bovine lactoferrin in respiratory syncytial virus replication and clinical disease severity in the mouse model. Antiviral Res. 2013 Aug;99(2):188-95. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.05.013.*
13. *Hocaoglu AB, Karaman O, Erge DO, et al. Effect of Hedera helix on lung histopathology in chronic asthma. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2012 Dec;11(4):316-23. doi: 011.04/ijaai.316323.*
14. *Hong EH, Song JH, Shim A, et al. Coadministration of Hedera helix L. Extract Enabled Mice to Overcome Insufficient Protection against Influenza A/PR/8 Virus Infection under Suboptimal Treatment with Oseltamivir. PLoS One. 2015 Jun 22;10(6):e0131089. doi: 10.1371/journal.pone.0131089.*
15. *Hwang SA, Kruzel ML, Actor JK. Recombinant human lactoferrin modulates human PBMC derived macrophage responses to BCG and LPS. Tuberculosis (Edinb). 2016 Dec;101S:S53-S62. doi: 10.1016/j.tube.2016.09.011.*
16. *Kardos P, Lehrl S, Kamin W, Matthys H. Assessment of the effect of pharmacotherapy in common cold/acute bronchitis - the Bronchitis Severity Scale. Pneumologie. 2014 Aug;68(8):542-6. doi: 10.1055/s-0034-1377332.*
17. *Kim HP, Lim H, Kwon YS. Therapeutic Potential of Medicinal Plants and Their Constituents on Lung Inflammatory Disorders. Biomol Ther (Seoul). 2017 Mar 1;25(2):91-104. doi: 10.4062/biomolther.2016.187.*
18. *Kruzel ML, Zimecki M, Actor JK. Lactoferrin in a Context of Inflammation-Induced Pathology. Front Immunol. 2017 Nov 6;8:1438. doi: 10.3389/fimmu.2017.01438.*
19. *Lang C, Röttger-Lüer P, Staiger C. A Valuable Option for the Treatment of Respiratory Diseases: Review on the Clinical Evidence of the Ivy Leaves Dry Extract EA 575®. Planta Med. 2015 Aug;81(12-13):968-74. doi: 10.1055/s-0035-1545879.*
20. *Li X, Liu D, Chen HL, Pan XH, Kong QY, Pang QF. Lactoferrin protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. Int Immunopharmacol. 2012 Feb;12(2):460-4. doi: 10.1016/j.intimp.2012.01.001.*
21. *Matthys H, Kamin W. Positioning of the Bronchitis Severity Score (BSS) for standardised use in clinical studies. Curr Med Res Opin. 2013 Oct;29(10):1383-90. doi: 10.1185/03007995.2013.832183.*
22. *Mayeur S, Spahis S, Pouliot Y, Levy E. Lactoferrin, a Pleiotropic Protein in Health and Disease. Antioxid Redox Signal. 2016 May 10;24(14):813-36. doi: 10.1089/ars.2015.6458.*
23. *Moawad EM, Haron MA, Maher RM, et al. Cross-sectional evaluation of the Bronchitis Severity Score in Egyptian children: A move to reduce antibiotics. S Afr Med J. 2017 Mar 29;107(4):342-345. doi: 10.7196/SAMJ.2017.v107i4.11428.*
24. *Schaefer A, Kehr MS, Giannetti BM, Bulitta M, Staiger C. A randomized, controlled, double-blind, multi-center trial to evaluate the efficacy and safety of a liquid containing ivy leaves dry extract (EA 575®) vs. placebo in the treatment of adults with acute cough. Pharmazie. 2016 Sep 1;71(9):504-509. doi: 10.1691/ph.2016.6712.*

25. Schulte-Michels J, Keksel C, Häberlein H, Franken S. Anti-inflammatory effects of ivy leaves dry extract: influence on transcriptional activity of NFκB. Inflammopharmacology. 2018 May 11. doi: 10.1007/s10787-018-0494-9.

26. Schulte-Michels J, Runkel F, Gokorsch S, Häberlein H. Ivy leaves dry extract EA 575® decreases LPS-induced IL-6 release from murine macrophages. Pharmazie. 2016 Mar;71(3):158-61.

27. Siqueiros-Cendón T, Arévalo-Gallegos S, Iglesias-Figueroa BF, García-Montoya IA, Salazar-Martínez J, Rascón-Cruz Q. Immunomodulatory effects of lactoferrin. Acta Pharmacol Sin. 2014 May;35(5):557-66. doi: 10.1038/aps.2013.200.

28. Süleyman H, Mshvildadze V, Gepdiremen A, Elias R. Acute and chronic antiinflammatory profile of the ivy plant, Hedera helix, in rats. Phytomedicine. 2003;10(5):370-4. doi: 10.1078/0944-7113-00260.

29. Timmer A, Günther J, Rücker G, Rücker G, Antes G, Kern WV. Pelargonium sidoides extract for acute respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 22;(10):CD006323. doi: 10.1002/14651858.CD006323.pub3.

30. Zeil S, Schwanebeck U, Vogelberg C. Tolerance and effect of an add-on treatment with a cough medicine containing ivy leaves dry extract on lung function in children with bronchial asthma. Phytomedicine. 2014 Sep 15;21(10):1216-20. doi: 10.1016/j.phymed.2014.05.006.

31. Zheng Y, Qin Z, Ye Q, et al. Lactoferrin suppresses the Epstein-Barr virus-induced inflammatory response by interfering with pattern recognition of TLR2 and TLR9. Lab Invest. 2014 Nov;94(11):1188-99. doi: 10.1038/labinvest.2014.105.

Отримано 05.07.2018

Абатуров А.Е., Токарева Н.М., Никулина А.А.
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

Влияние экстракта листьев плюща на продукцию антимикробных пептидов при остром простом бронхите у детей

Резюме. Актуальность. В настоящее время наблюдается тенденция к пролонгированному течению острых респираторных инфекций, что требует разработки медикаментозных способов предупреждения его развития. **Цель работы** — изучение клинико-иммунологической эффективности экстракта листьев плюща обыкновенного при лечении острого простого бронхита у детей. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 40 детей в возрасте 2–6 лет, больных острым простым бронхитом, 14 детей получали препарат Пектолван Плющ. При проведении работы использовались клинические и лабораторные методы исследования. Тяжесть состояния больного оценивалась по шкале BSS (Bronchitis severity score). Лабораторное исследование включало в себя: общий анализ крови, мочи, назоцитологические, иммуноферментные методы. Этиологический диагноз устанавливался на основании вирусологических методов обследования. При определении концентрации лактоферрина использовался набор Human Lactoferrin NK 329 Edition 06-16 производства компании Hycult Biotech (США), нейтрофильных α-дефензинов (1–3) — реактивы Human HNP NK317 Edition 08-16 производства компании Hycult Biotech (США). **Результаты.** Острый бронхит у наблюдавшихся больных вызван вирусными агентами. У всех детей, больных острым простым бронхитом, заболевание начиналось остро и проявлялось катаральным и общевоспалительным синдромами. Применение в терапии отхаркивающего препарата Пектолван Плющ способствовало более быстрому уменьшению клинических проявлений заболевания, предупреждению затяжного течения, сопровождалось достоверным снижением количества лейкоцитов в слизи носовой полости и увеличением содержания лактоферрина в ротоглотковой жидкости к периоду реконвалесценции. **Выводы.** Экстракт листьев плюща является не только симптоматическим отхаркивающим, но и патогенетическим лекарственным средством, которое можно считать препаратом выбора при лечении острого простого бронхита у детей.

Ключевые слова: острый простой бронхит; дети; иммунитет; экстракт листьев плюща; лактоферрин; α-дефензины

A.E. Abaturov, N.M. Tokareva, A.A. Nikulina
State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Effect of the extract of ivy leaves on the production of antimicrobial peptides in acute simple bronchitis in children

Abstract. Background. Currently, there is a tendency to a chronicity of acute respiratory infections, which requires the development of medications to prevent its development. The purpose of the work was to study the clinical and immunological efficacy of the extract of ivy leaves in the treatment of acute simple bronchitis in children. **Materials and methods.** We have examined 40 children aged 2 to 6 years with acute simple bronchitis, 14 patients received Pectolvan Hedera. During the work, clinical and laboratory methods of investigation were used. The severity of the patient's condition was assessed according to the Bronchitis severity score. The laboratory study included: general blood and urine test, the use of nasocytological, immunoassay methods. The etiological diagnosis was established on the basis of virological methods of investigation. When determining lactoferrin concentration, Human Lactoferrin HK329 Edition 06-16 set manufactured by Hycult Biotech (USA) was used, neutrophilic α-defensin (1–3) content — Human HNP HK317 Edition 08-16 reagents manufactured by Hycult Biotech (USA). **Results.** Acute bronchitis in the examined patients is caused by viral agents. In all children with acute simple bronchitis, the disease began acutely and manifested itself with catarrhal and general inflammatory syndromes. The use of Pectolvan Hedera expectorant in the therapy helped to reduce the clinical manifestations of the disease more rapidly, to prevent chronicity, was accompanied by a significant decrease in the number of leukocytes in the nasal mucosa and an increase in the lactoferrin content in the oropharyngeal secretions until the period of convalescence. **Conclusions.** Extract of ivy leaves is not only a symptomatic expectorant, but also a pathogenetic drug that can be considered a drug of choice in the treatment of acute simple bronchitis in children.

Keywords: acute simple bronchitis; children; immunity; ivy leaf extract; lactoferrin; α-defensins