

КОМПЛЕКСНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОДРОСТКОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ И РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ БОСВЕЛЛИЕВЫХ КИСЛОТ

Б.Ц. Батожаргалова¹, Ю.Л. Мизерницкий²

¹МУЗ «Городская детская поликлиника №2», Чита, Россия

²ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития России», Москва, Россия

Биологически активная добавка «Бронходиол» (ОАО Завод экологической техники и экопитания «ДИОД»), представляющая собой 10% раствор комплекса босвеллиевых кислот в масле зародышей пшеницы холодного прессования, содержит в большом количестве витамины Е, каротиноиды, фитостерины, метионин, пантотеновую и фолиевую кислоты, витамины группы В, D, РР, незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты (в т.ч. линолевую, линоленовую), с добавлением микроэлементов (селена и цинка), а также лецитин в оптимальном для человека соотношении. Экстракт *Boswellia Serrata* содержит четыре пентациклических тритерпеновых кислоты, основной из которых является бета-босвеллиевая кислота. Состав первичного 3%-ного масляного экстракта босвеллии включает монотерпены (13%), сесквитерпены (1%) и дитерпены (42,5%), всего 9 компонентов, включая пальмитиновую кислоту, бета-босвеллиевую кислоту, 11-кето-бета-босвеллиевую кислоту и др.

Важным свойством босвеллиевых кислот является их способность ингибировать метаболизм арахидоновой кислоты с образованием лейкотриенов за счет торможения активности 5-липоксигеназы, что приводит к снижению образования лейкотриена В₄, высвобождения эластазы нейтрофилов, торможению синтеза оксида азота в активированных липополисахаридами макрофагах, стимуляции метаболизма Са⁺⁺ в полиморфоядерных лейкоцитах и активации ряда внутриклеточных процессов, контролирующих ответ лейкоцитов на действие хемоаттрактантов. При этом ингибируется синтез фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α). Активация перечисленных механизмов ограничивает процессы воспаления и сенсibilизации в организме [4, 6-10].

Антианафилактическая активность 11-кето-босвеллиевой кислоты была подтверждена *in vitro* на модели тучных клеток [11]. Причём, этот эффект оказался в дозозависимом аспекте более выраженным, чем у кромогликата натрия, - вещества, широко использовавшегося в своё время в терапии легкой бронхиальной астмы.

Имеются указания на выраженный эффект босвеллиевых кислот при бронхиальной астме (БА) у взрослых [5]. В двойных слепых, плацебо контролируемых исследованиях немецких ученых на 40 пациентах с бронхиальной астмой (в возрасте от 18 до 75 лет) был апробирован препарат смолы Босвеллии в режиме 300 мг трижды в сутки в течение 6 недель. У 70% пациентов установлено улучшение, как клинических показателей заболевания, так и функции внешнего дыхания. Улучшение в контрольной группе (плацебо) составило только 27% [5].

В педиатрической практике проведено двойное слепое сравнительное плацебо-контролируемое исследование у 50 детей в возрасте 7-14 лет с легкой и среднетяжелой бронхиальной астмой в периоде ремиссии, проходивших курс реабилитации в условиях специализированного детского пульмонологического санатория. Бронходиол оказывал общеукрепляющее действие на детей, больных бронхиальной астмой, нивелировал проявления вегето-сосудистой дистонии (по данным

кардиоинтервалографии), способствовал нормализации функции внешнего дыхания (снижал суточную вариабельность пиковой скорости выдоха), оказывал положительное влияние на систему местного иммунитета (высокий прирост уровня секреторного иммуноглобулина А в слюне). Использование Бронходиола способствовало уменьшению частоты ОРИ и количества обострений бронхиальной астмы, удлинению ремиссии и снижению фармакологической нагрузки на больных детей в катамнезе [1].

Приведенные данные свидетельствуют о хорошей изученности молекулярных механизмов действия босвеллиевых кислот и, следовательно, научной обоснованности терапевтического их применения при заболеваниях, сопровождающихся различным по форме и генезу воспалительным процессом, в том числе и аллергическим. В то же время, учитывая разнообразие патогенетических механизмов хронических заболеваний легких, рекомендации к применению босвеллиевых кислот у подростков требуют своего уточнения.

Целью исследования была комплексная оценка эффективности Бронходиола у подростков с хроническими и рецидивирующими заболеваниями легких (бронхиальной астмой, хроническим и рецидивирующим бронхитом). Дизайн исследования: двойное, слепое, сравнительное, плацебо контролируемое, с 3 месячным катамнезом.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе амбулаторных лечебных учреждений Забайкальского края. Для оценки распространенности респираторных симптомов применен анкетный скрининг, модифицированный на основе международных опросников Burden of major Respiratory diseases who survey, CORSQ, ISSAC.

Всем подросткам, включенным в исследование, проводился сбор анамнеза, анализ амбулаторных карт, клинический осмотр с оценкой физикальных данных. Для подтверждения факта сенситизации проводилось кожное тестирование с бытовыми, эпидермальными и пыльцевыми аллергенами. У больных БА оценивали результаты АСТ-теста в динамике наблюдения (Asthma Control Test) [3].

Исследование функции внешнего дыхания (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, МОС25, МОС50, МОС75) выполнено на приборе (MiniSpir User Manual, Италия).

Иммунологические показатели - секреторный иммуноглобулин А в слюне (sIgA), содержание общего IgE, интерлейкины-4, -8, интерферон-гамма (γ-ИФ), тумор-некротизирующий фактор-альфа (ФНО-α) в сыворотке крови определяли методом ИФА («Вектор-Бест», Новосибирск, Россия).

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета компьютерных программ Statistica7 и Biostat. О достоверности различий средних параметров судили по критерию Стьюдента, для непараметрических величин использовали критерий χ^2 . Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Характеристика обследованных детей и подростков. Исследование проводилось в 2-х группах подростков, больных бронхиальной астмой, хроническим и рецидивирующим бронхитом, проходивших курс реабилитации в амбулаторных условиях. Критериями включения были: возраст 12-18 лет; наличие установленного в соответствии с положениями Национальной программы по бронхиальной астме у детей (2008) и Классификацией основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2009) диагноза средней тяжести или легкой бронхиальной астмы, или наличие хронического (или рецидивирующего) бронхита [2, 3]; согласие детей и их родителей на участие в исследовании; отсутствие тяжёлых сопутствующих заболеваний, делающих неприемлемым участие в исследовании, а также отсутствие в анамнезе аллергических реакций на ингредиенты, входящие в состав препарата.

Первую группу составили 44 больных бронхиальной астмой в возрасте 12-18 лет (средний возраст $14,9 \pm 0,28$ лет), в т.ч. 23 девушки и 21 юноша. Из них получали Плацебо – 21 подросток, Бронходиол – 23 подростка. Все они были рандомизированы методом случайной выборки. Возрастно-половой состав исследуемых групп и клинико-инструментальные показатели не отличались.

Бронходиол и Плацебо использовались в идентичной упаковке, одинакового вида капсулах и применялись в рекомендованных дозах в течение 21 дня (6 капсул в сутки – по 2 капсулы 3 раза в день). На момент включения в исследование подростки, больные бронхиальной астмой, получали базисную терапию (интал, тайлед, симбикорт, тафен-новолайзер, фликсотид, по потребности сальбутамол и т.д.). Противоастматические препараты и их дозы были ранее подобраны индивидуально каждому подростку и в течение всего времени наблюдения – не менялись.

Бронхиальная астма средней тяжести была у 7 подростков; легкой степени тяжести – у 37 (интермиттирующее течение – у 24 и персистирующее – у 13). В стадии обострения было 17 подрост-

ков, в т.ч. 5 со среднетяжелой БА, у 11 обострение возникло на фоне ОРВИ. У 25 человек имелся сопутствующий аллергический ринит. Большая часть обследованных заболели БА в возрасте до 5 лет – 24 (54,5%), из них до 1 года – 6; от 5 до 9 лет – 8 (18,2%); старше 10 лет – 12 (27,3%).

По данным анкетного скрининга жалобы на затрудненное свистящее дыхание при физической нагрузке отмечали 27 подростков, кашель с отделением слизисто-гнойной мокроты был у 6 больных БА. Частые ОРВИ в анамнезе отмечали 14 подростков, 2 из них болели практически ежемесячно; перенесенные пневмонии – были у 11, причём у 5 – неоднократно. За последние 12 месяцев беспокоили приступы затрудненного свистящего дыхания до 3-х раз в год – у 18, от 4 до 12 раз в год – у 8, более 12 раз в год – у 3 подростков. Развитие свистящего дыхания связывали с различными триггерами: 18 подростков – с ОРВИ, 4 – с эмоциональной нагрузкой, 11 – с вдыханием холодного воздуха, 9 – с табачным дымом. У 9 отмечался кашель на табачный дым; 18 подростков активно курили. Контакт с пыльцевыми аллергенами вызывал обострение – у 6, с эпидермальными – у 8, с бытовыми аллергенами – у 9. Наследственный анамнез был отягощен бронхиальной астмой у 23 (у 52,3 %), атопией – у 15 (у 34,1%) больных.

По данным кожного тестирования практически в половине случаев (у 26; у 59,1%) отмечалась поливалентная сенсibilизация (к бытовым, пыльцевым и эпидермальным аллергенам или сочетание двух из названных). Моносенсibilизация к пыльцевым аллергенам имела место у 6 (у 13,6%) пациентов, к бытовым аллергенам – у 1 (у 2,3%), у 5 сенсibilизации не выявлено. В анамнезе отмечали пищевую аллергию у 20 (45,4%) подростков, лекарственную аллергию на антибактериальные препараты и/или их непереносимость – у 7 (15,9%). Семь подростков отмечали, что проживают в домах с наличием сырости, у 22 – имелись домашние животные. По данным АСТ теста перед началом исследования не было достоверных различий между группами подростков с БА, получавших Плацебо ($22,3 \pm 0,5$) и Бронходиол ($21,4 \pm 0,6$). Контролируемая БА была у 1 больного, не полностью контролируемая – у 35 (у 79,5%), неконтролируемая – у 8 (у 18,2%). Средние уровни общего IgE в сыворотке крови между группами Плацебо и Бронходиола также достоверно не различались.

Оценка эффективности терапии у детей, страдающих БА, проводилась с учетом динамики клинических симптомов, показателей ФВД, динамики уровня секреторного иммуноглобулина А в слюне (sIgA), уровней ИФ-γ, ИЛ-4, 8, ФНО-α в сыворотке крови. Из клинических показателей оценивали частоту приступов бронхиальной астмы, динамику АСТ теста, побочные эффекты в виде непереносимости препарата, аллергических реакций, негативных субъективных ощущений. Оценка проводилась через 3 недели лечения (на 21-й день) и в катаннезе через 3 месяца.

Результаты исследования у подростков с БА. Наши наблюдения показали, что заболеваемость ОРВИ и частота приступов затруднения дыхания в период курса реабилитации в группе детей, получавших Бронходиол и Плацебо, достоверно не различались, однако на фоне Бронходиола отмечено значительно более выраженное повышение толерантности к физической нагрузке ($P < 0,05$).

Весьма показательной оказалась динамика показателей АСТ теста: на фоне терапии Бронходиолом этот показатель достоверно возрастал, в то время как у детей, получавших Плацебо он возрастал в меньшей степени.

На фоне терапии Бронходиолом у подростков с БА удалось добиться достоверного улучшения контроля над заболеванием ($p < 0,01$).

За период наблюдения в течение 3-х недельного курса Бронходиола и через 3 месяца достоверно увеличились показатели ФВД (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПСВ, МОС25, МОС50, МОС75).

Прирост уровня sIgA в слюне у детей с БА после курса Бронходиола на 21 день был достоверно выше в сравнении с контрольной группой Плацебо ($P < 0,05$), что может результировать повышением устойчивости к вирусным инфекциям, являющимся важнейшими триггерами обострений БА.

Исследование уровней цитокинов в сыворотке крови у больных с БА показало, что через 3 месяца у подростков, получавших Бронходиол, уровень ИЛ-8 достоверно снижался, а ИЛ-4 – повышался, тогда как в группе Плацебо – наблюдалось только достоверное снижение ИЛ-8. В группе больных, получавших Бронходиол, через 3 мес также имело место отчётливое увеличение соотношения ИЛ-4/ИЛ-8.

Результаты исследования у подростков с хроническим, рецидивирующим бронхитом. Вторую группу (больных с хроническим, рецидивирующим бронхитом) составили 39 подростков в возрасте 12-18 лет (средний возраст $15,4 \pm 0,24$ лет), в т.ч. 13 девушек и 26 юношей. В данной группе 30 (76,9%) подростков курили. Наряду с Бронходиолом и/или Плацебо в аналогичных рекомендованных дозах больные получали симптоматическую (муколитическую) терапию.

Уровни IgE в сыворотке крови у подростков, получавших Бронходиол и Плацебо, не различались и составляли соответственно $55,7 \pm 17,0$ и $37,3 \pm 6,5$ мг/мл ($P > 0,05$).

В динамике наблюдения достоверных изменений частоты ОРИ, обострений заболевания как у подверженных действию табачного дыма, так и у неэкспонированных к нему подростков, получавших Бронходиол и Плацебо, не выявлено. Через 3 месяца после 3-х недельного курса Бронходиола у обследованных больных с бронхитами отмечено достоверное увеличение пиковой скорости выдоха (ПСВ) и проходимости по крупным бронхам (МОС25). Наблюдения показали, что у подростков с бронхитами, получавших Бронходиол, достоверно повышался уровень sIgA в слюне в сравнении с контрольной группой, прирост sIgA у них был достоверно выше ($10,4 \pm 1,8$ против $2,8 \pm 3,3$ мкг/мл; $P < 0,05$). Динамика уровней исследованных цитокинов в сыворотке крови обнаруживала сходные у детей с БА тенденции.

Из побочных эффектов на фоне проводимой терапии Бронходиолом у одного подростка отмечалась аллергическая сыпь и диарея. При применении Плацебо у 3 больных имели место обострения гастрита. У 11 больных отмечались жалобы на неприятный вкус во рту после проглатывания капсулы (независимо, с Бронходиолом или Плацебо).

Заключение: биологически активная добавка Бронходиол (на основе босвеллиевых кислот и масла зародышей пшеницы холодного прессования) оказывает общеукрепляющее действие на детей, больных хроническими и рецидивирующими заболеваниями легких, повышает толератность к физической нагрузке, облегчает течение заболевания, положительно влияет на местный иммунитет (повышает уровень sIgA), снижает содержание в крови провоспалительного цитокина - ИЛ-8, способствует нормализации показателей функции внешнего дыхания. В связи с этим она может быть использована в комплексах лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с БА, хроническим и рецидивирующим бронхитом.

Литература:

1. Буркастова Л.Н., Мизерницкий Ю.Л. Клиническая эффективность босвеллиевых кислот в комплексе реабилитации детей, больных бронхиальной астмой. //Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2008; т.53, №2: 39-45.
2. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. / Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. – Российское респираторное общество. М, 2009. – 18с.
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей Стратегия лечения и профилактика» (3-е изд). – М: Издат. Дом «Атмосфера», 2008. – 108с.
4. Wildfener A., Nen I.S., Safayhi H. Et al. Effects of Boswellic acids extracted from a herbal medicine on the biosynthesis of leukotriens and the course of experimental autoimmune encephalomyelitis. // Arzneimittelforschung. 1998; 48(6): 668-674.
5. Gupta I, Gupta V, Parihar A et al. Effects of Boswellia serrata gum resin in patients with bronchial asthma: results of a double-blind, placebo-controlled, 6-week clinical study. //Eur J Med Res., 1998; 3(11): 511-514.
6. Badria FA, Mikhael BR, Maatooq GT, Amer MM. Immunomodulatory triterpenoids from the oleogum resin of Boswellia carterii. //Birdwood. Z Naturforsch [C]. 2003; 58(7-8): 505-516.
7. Safayhi H, Mack T, Sabieraj J et al. Boswellic acids: novel, specific, nonredox inhibitors of 5-lipoxygenase. //J Pharmacol Exp Ther., 1992; 261(3): 1143-1146.
8. Pandey RS, Singh BK, Tripathi YB. Extract of gum resins of Boswellia serrata L. inhibits lipopolysaccharide induced nitric oxide production in rat macrophages along with hypolipidemic property. //Indian J Exp Biol., 2005; 43(6): 509-516.
9. Safayhi H, Rall B, Sailer ER, Ammon HP. Inhibition by boswellic acids of human leukocyte elastase. //J Pharmacol Exp Ther., 1997; 281(1): 460-463.
10. Altmann A, Poeckel D, Fischer L et al. Coupling of boswellic acid-induced Ca^{2+} mobilisation and MAPK activation to lipid metabolism and peroxide formation in human leucocytes. //Br J Pharmacol., 2004; 141(2): 223-232.
11. Pungle P, Banavalikar M, Suthar A et al. Immunomodulatory activity of boswellic acids of Boswellia serrata Roxb. //Indian J Exp Biol. 2003; 41(12): 1460-1462.