

## SKUTECZNOŚĆ STOSOWANIA PREPARATU BIOARON C W TRAKCIE LECZENIA OSTREGO I NAWRACAJĄCEGO ZAPALENIA OSKRZELI U DZIECI

*E. V. Prokhorov, I. M. Ostrowskiy, E. A. Belskaya, E. A. Tolstikova, N. A. Hodanich, I. A. Hilinskaya*  
Narodowy Uniwersytet Medyczny w Doniecku  
Obwodowy Szpital Dziecięcy w Doniecku

**Opis.** W artykule przedstawiono wyniki różnych schematów leczenia ostrego zapalenia oskrzeli i zaostrzenia nawracającego zapalenia oskrzeli, obejmujące 48 pacjentów w wieku 5-15 lat. Obrazuje on większą skuteczność leczenia w grupie dzieci, które wraz z leczeniem tradycyjnym otrzymywały preparat Bioaron C, mający działanie immunomodulacyjne. Pozytywny wpływ preparatu wynika z jego stymulującego oddziaływania na komórki odpornościowe T i efektu przeciwzapalnego. **Słowa kluczowe:** ostre zapalenie oskrzeli, nawracające zapalenie oskrzeli, Bioaron C, dzieci.

### Wprowadzenie

Wysoka częstość występowania ostrych wirusowych infekcji układu oddechowego oraz ich najbardziej rozpowszechnionych powikłań pod postacią ostrego zapalenia oskrzeli i zaostrzenia nawracającego zapalenia oskrzeli stanowi poważny problem medyczny i społeczny z punktu widzenia pediatrii stosowanej (1,6 – 8,10). Zgodnie z danymi J. G. Antipkina (1) w ciągu ostatnich 10 lat u dzieci na Ukrainie częstość występowania chorób oskrzelowo-płucnych wzrosła 3,6-krotnie, głównie wskutek ostrej i nawracającej patologii infekcyjnej oraz zapalenia górnych i dolnych dróg oddechowych.

Powszechnie wiadomo, że często przeniesione ostre zapalenie oskrzeli i nawracające zapalenie oskrzeli w następstwie doprowadza u dzieci do obniżenia zdolności funkcjonalnych układu oskrzelowo-płucnego, sercowo-naczyniowego i odpornościowego, zahamowania rozwoju fizycznego, trudności w adaptacji społecznej (4 – 8,10). W szczególności spontaniczne wyzdrowienie przy nawracającym zapaleniu oskrzeli odnotowuje się jedynie w 75,0-80,0% przypadków, natomiast w pozostałych przypadkach choroba ewoluje do astmy oskrzelowej lub przewlekłego zapalenia oskrzeli (5,7,8).

Ciągle zdarzające się przypadki braku powodzenia w leczeniu chorób infekcyjnych i zapaleń układu oddechowego w dużym stopniu wynikają z niewystarczającej znajomości mechanizmów podtrzymujących proces nawrotowy, a w niektórych przypadkach również proces kształtowania się przewlekłej postaci choroby. W związku z tym szczególną uwagę należy poświęcić zbadaniu mechanizmów związanych z określeniem częstości występowania i charakteru zaburzeń stanu immunologicznego u tego typu chorych (1,5 – 7).

Mamy podstawy, by sądzić, że poznanie częstotliwości stwierdzenia i charakteru przesunięć immunopatologicznych wraz z wyjaśnieniem ich roli w złożonej koncepcji patogenezы ostrego i nawracającego zapalenia oskrzeli pozwolą na uzasadnienie dróg korekcji możliwych zaburzeń i wzrost skuteczności leczenia szczególnie trudnych form ostrych wirusowych infekcji układu oddechowego u dzieci.

**Celem** badania była ocena skuteczności leczenia najbardziej rozpowszechnionych chorób infekcyjnych i zapalnych układu oskrzelowo-płucnego u dzieci na podstawie badania cech stanu immunologicznego oraz zastosowania korekcji wykrytych zaburzeń.

### Material i metody badawcze

Pod obserwacją przebywało 48 pacjentów w wieku od 5 do 15 lat, u których stwierdzono ostre i nawracające zapalenie oskrzeli. By osiągnąć cel badania, wszyscy pacjenci metodą randomizacji zostali podzieleni na 2 grupy. Grupa eksperymentalna liczyła 25 pacjentów (19 z ostrym i 6 z nawracającym zapaleniem oskrzeli), którzy – oprócz leczenia tradycyjnego, obejmującego leki wykrztuśne i mukolityczne, środki przeciwkaszlowe, preparaty antyhistaminowe i poliwitaminy, a także zabiegi fizjoterapeutyczne – otrzymywali preparat immunomodulacyjny Bioaron C. Do grupy porównawczej włączono 23 pacjentów (17 z ostrym i 6 z nawracającym zapaleniem oskrzeli), których objęto jedynie ogólnie przyjętymi sposobami leczenia. Pacjenci z obu grup nie różnili się istotnie, jeśli chodzi o strukturę chorób, stan i charakter objawów klinicznych. Katamnę przeprowadzono u 43 chorych po upływie 18 miesięcy. Do grupy kontrolnej trafiło 22 praktycznie zdrowych dzieci w identycznym wieku.

Diagnozę „Ostre zapalenie oskrzeli” oraz „Nawracające zapalenie oskrzeli. Zaostrzenie” stwierdzano zgodnie z rozporządzeniem „O zatwierdzaniu protokołów okazania pomocy medycznej w dziedzinie „Pulmonologii dziecięcej” (2005). Wszystkich chorych objęto ogólnie przyjętymi badaniami klinicznymi i laboratoryjnymi (badanie kliniczne krwi, wskaźniki ostrej fazy, badanie ogólne moczu, itd.), przeprowadzono

również badanie radiologiczne organów klatki piersiowej.

Uwzględniając cel badania, sprawdzano również kondycję komórek odpornościowych przez określenie subpopulacji limfocytów CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ oraz komórek zerowych (odpowiednie testy z użyciem przeciwciał monoklonalnych i jednoczesnym wykorzystaniem zjawiska luminescencji). Zawartość cytokin określano na podstawie wskaźników aktywności interleukin prozapalnych: IL-1, IL-6, IL-8 oraz czynnika martwicy guza (TNF- $\alpha$ ) za pomocą immunoenzymatycznego testu fazy stałej ELISA z wykorzystaniem zestawów przeciwciał monoklonalnych i odczynników produkcji TOW Proteinowyj kontur (St. Petersburg, Rosja). Badanie immunologiczne przeprowadzono dwukrotnie: przy przyjęciu i w 8-10 dni po rozpoczęciu leczenia. Statystyczne opracowanie wyników badania wykonano za pomocą komputera klasy IBM PC Pentium IV z wykorzystaniem ogólnie przyjętych metod statystycznych obliczania wariancji, przeprowadzania testu t-Studenta oraz wyznaczania przedziału ufności.

### Wyniki badania oraz ich omówienie

W większości przypadków u dzieci z ostrym i nawracającym zapaleniem oskrzeli, wraz z umiarkowanie wyrażonymi ogólnymi objawami intoksykacji (35 chorych, czyli 72,9%) i przeważnie stanem średnio ciężkim (39 osób – 81,2%), stwierdzono podwyższoną temperaturę ciała, najczęściej stan podgorączkowy (44 osoby – 91,6%). U wszystkich dzieci stwierdzono różnorodny, najczęściej słaby kaszel z odpluwaniem, ciężki oddech, przeważnie wilgotne, średnio- i grubobańkowe rżenia w płatach obu płuc. W wyniku przeprowadzonego badania radiologicznego klatki piersiowej częściej stwierdzano objawy wzmoczenia rysunku naczyniowo-oskrzelowego płuc oraz poszerzenie cienia wnek płuc.

Z pierwszego badania immunologicznego wynika, że u chorych z grupy eksperymentalnej i grupy porównawczej wielkości badanych wskaźników okazały się w dużym stopniu zbieżne, co – wraz z podwyższonymi wartościami leukocytozy, neutrofilii i odczynu Biernackiego – ogółem odzwierciedlało aktywność i kierunek immunologicznego procesu zapalnego przy ostrym i nawracającym zapaleniu oskrzeli. W szczególności, w porównaniu do grupy kontrolnej (64,1 +/- 5,62%), u chorych stwierdzono obniżenie wskaźnika średniej zawartości względnej komórek CD3+ (łącznej liczby limfocytów T) w grupie eksperymentalnej (55,2 +/- 4,75%) i w grupie porównawczej (55,6 +/- 4,63%). Jednocześnie, względem wskaźnika w grupie kontrolnej (38,3 +/- 2,14%), u pacjentów odnotowano obniżenie stężenia komórek CD4+ [subpopulacje limfocytów pomocniczych (Th) i limfocytów supresorowych (Ts)] odpowiednio do poziomu 34,5 +/- 2,15% i 33,9 +/- 2,46%. Wartość średnia wskaźnika CD8+ wynosiła odpowiednio 18,6 +/- 1,53% i 18,9 +/- 1,48%, natomiast w grupie kontrolnej 18,3 +/- 1,2%. Podobny stosunek ilościowy subpopulacji komórek CD4+ i CD8+ doprowadził do istotnego spadku wskaźnika immunoregulacyjnego: do 1,8 w grupie eksperymentalnej i 1,79 w grupie porównawczej. Stwierdzony spadek potencjału odpornościowego (zmniejszenie liczby komórek CD3+ i CD4+, spadek wskaźnika immunoregulacyjnego) badacze tłumaczą przede wszystkim migracją subpopulacji limfocytów CD4+ w kierunku ogniska zapalenia celem wykorzystania swojego potencjału oddziaływania i potencjału regulacyjnego (3,4).

Badanie zawartości cytokin prozapalnych wykazało ich statystycznie znamieny wzrost w porównaniu ze wskaźnikiem w grupie kontrolnej zarówno u pacjentów z grupy eksperymentalnej (IL-1 46,19 +/- 5,43 pg/ml, IL-6 34,81 +/- 3,16 +/- 1,16 pg/ml, IL-8 58,12 +/- 3,29 pg/ml, TNF- $\alpha$  26,14 +/- 2,32 +/- 0,63 pg/ml), jak i w grupie porównawczej (IL-1 42,78 +/- 5,43 pg/ml, IL-6 40,81 +/- 3,46 +/- 2,83 pg/ml, IL-8 62,37 +/- 4,25 pg/ml, TNF- $\alpha$  24,89 +/- 1,63 pg/ml).

Charakter otrzymanych wyników badania komórek odpornościowych T, wraz ze stwierdzoną wysoką aktywnością cytokin prozapalnych, stanowił podstawę do zastosowania terapii immunomodulacyjnej poprzez dodatkowe zaordynowanie pacjentom z grupy eksperymentalnej preparatu Bioaron C.

Wybór wymienionego preparatu wiązał się z jego właściwościami farmakologicznymi. Bioaron C (Europlant) jest oryginalnym immunomodulatorem roślinnym. W skład preparatu Bioaron C, produkowanego pod postacią syropu, wchodzi aloes drzewiasty, aronia czarna i kwas askorbinowy. Aloes drzewiasty wywiera adaptogenny, ogólnie tonizujący i antyseptyczny wpływ dzięki zawartości polisacharydów, glikoprotein, aloiny, związków mineralnych, jak również enzymów z grupy karboksypeptydaz. Ponadto, dzięki stymulatorom biogenicznym, aloes drzewiasty sprzyja poprawie metabolizmu komórkowego, trofiki i regeneracji tkanek oraz wywiera wpływ na wzrost ogólnej, nieswoistej odporności immunologicznej organizmu. Zawartość antocyjanów z aronii czarnej zapewnia oddziaływanie antyoksydacyjne i detoksykacyjne. Dobrze znane jest również działanie przeciwstresowe i antyoksydacyjne kwasu askorbinowego – zdolność witaminy C do stymulacji procesów reperacyjnych i wzrostu odporności organizmu na zakażenia (9). Stwierdzono również, iż składniki preparatu Bioaron C sprzyjają poprawie apetytu, co ma istotne znaczenie w kontekście osłabienia pacjentów pediatrycznych wskutek zakażenia.

Dotychczas preparat Bioaron C z widocznymi efektami terapeutycznymi stosowany był u dzieci jako składowa politerapia chorób zakaźnych górnych dróg oddechowych w przypadku pacjentów często chorujących (Łokszyna E. E., Zajcewa O. W., Sniegowa N. F. i wsp., 2010), w leczeniu ambulatoryjnym i profilaktyce nawracających infekcji układu oddechowego (N.L. Ariajew i wsp., 2010).

Pacjentom z grupy eksperymentalnej preparat Bioaron C podawano w dawkach 5 ml 3 razy dziennie przez 14 dni. Wyniki drugiego badania, przeprowadzonego w momencie ustania objawów klinicznych, wykazywały różne wartości średnie badanych parametrów. Przykładowo w grupie eksperymentalnej u chorych, którzy otrzymywali dodatkowo preparat Bioaron C, odnotowano wyraźny powrót wskaźników limfocytów T w kierunku normy (wzrost zawartości CD3+ do 63,5 ± 3,46%, CD4+ do 37,8 ± 2,24%, normalizacja wskaźnika immunoregulacyjnego) i normalizację poziomu cytokin prozapalnych (IL-1 7,3 ± 1,65 pg/ml, IL-6 5,4 ± 0,66 pg/ml, IL-8 6,8 ± 1,18 pg/ml, TNF-α 2,6 ± 0,16 pg/ml). Jednocześnie u mniej więcej jednej trzeciej dzieci z grupy porównawczej (7 z 23, czyli 30,4%) stwierdzono brak pełnej odnowy wskaźników immunologicznych.

Na szczególną uwagę zasługują dane pochodzące z katamnezy przeprowadzonej po upływie 1,5 roku na próbie 45 chorych (trzech pacjentów nie udało się objąć obserwacją). Okazało się, że u dzieci, które dodatkowo otrzymywały immunomodulator Bioaron C, stwierdzono istotnie mniejszą częstość nawrotów zapalenia oskrzeli (u 4 z 23, czyli 17,4%). Jednocześnie w grupie dzieci objętych leczeniem konwencjonalnym, nawroty występowały w 45,5% przypadków (10 z 22), czyli 2,6-krotnie częściej. Otrzymane wyniki pozwalają na stwierdzenie korelacji pomiędzy pozytywnym wpływem preparatu Bioaron C a istotnym stymulującym oddziaływaniem preparatu na limfocyty T oraz stwierdzonym działaniem przeciwzapalnym.

### **Wnioski**

1. Ostremu zapaleniu oskrzeli i zaostrzeniu nawracającego zapalenia oskrzeli u dzieci towarzyszą zmiany w limfocytach T wyrażone spadkiem liczby względnej limfocytów oraz ich subpopulacji CD4+ z następującym obniżeniem wskaźnika immunoregulacyjnego, jak również stwierdzonym wiarygodnym wzrostem zawartości IL-1, IL-6, IL-8 oraz TNF-α, co świadczy o wzmożonym procesie postępującego zakażenia i zapalenia.
2. Dodatkowe zastosowanie naturalnego immunomodulatora Bioaron C pozwala, wraz z osiągnięciem ustąpienia objawów klinicznych, na normalizację stanu limfocytów T i obniżenie aktywności cytokin prozapalnych.
3. W przypadku chorych objętych leczeniem konwencjonalnym, pomimo ustąpienia objawów klinicznych, mniej więcej u jednej trzeciej z nich (30,4%) stwierdzono brak odnowy badanych wskaźników immunologicznych.
4. Dane pochodzące z katamnezy świadczą o istotnie mniejszej częstości stwierdzania nawrotów zapalenia oskrzeli u dzieci otrzymujących immunomodulator Bioaron C.
5. W trakcie badania stwierdzono dobrą przyswajalność preparatu i brak jakichkolwiek działań niepożądanych.