

Жевательные формы витаминов для поддержания местного иммунитета ротовой полости и соматического здоровья детей

О.А.Громова^{1,2}, Е.Ю.Егорова¹, О.А.Лиманова^{1,2}, И.Ю.Торшин^{2,3}, Е.В.Гарасько^{1,2}

¹ГБОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России;

²РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО;

³ГУ Московский физико-технический институт

Введение

Основными проблемами здоровья детей дошкольного возраста являются острые простудные заболевания верхних дыхательных путей, кариес и анемические состояния. В частности, в педиатрии используется термин «часто болеющие дети», которые характеризуются более высокой, чем их сверстники, частотой острых респираторных заболеваний (ОРЗ). Факторами, ослабляющими здоровье детей дошкольного возраста, являются персистирующие инфекционные заболевания ротоглотки у ребенка и других членов семьи, незрелость иммунной системы, эпизоды переохлаждения или перегревания, пребывание в детских коллективах и др. [1–3].

В этот период осуществляется отход от «строгого» детского питания; у многих детей формируется питание по типу «избыток калорий – дефицит микронутриентов» (употребления сладостей, так называемый фастфуд и т.п.). Поэтому, помимо широко известных средств укрепления здоровья ребенка (правильный режим дня, физкультурно-оздоровительные мероприятия), в поддержании здоровья детей важную роль играет рациональное питание, сбалансированное по макро- и микронутриентам. Последнее невозможно достичь без регулярного употребления витаминно-минеральных препаратов, содержащих физиологические дозы микронутриентов.

Витамины и микроэлементы – биологические катализаторы, оказывающие влияние на обмен веществ и проявляющие свою активность в очень малых количествах (миллиграммы, микрограммы). Их невозможно запастись впрок (за исключением отчасти витаминов А, D и В12), что делает необходимым регулярное поступление витаминов в количествах, обеспечивающих суточную потребность. Микронутриенты необходимы для функционирования иммунной системы: барьерной функции кожи/слизистой, поддержки клеточного иммунитета и синтеза антител [4].

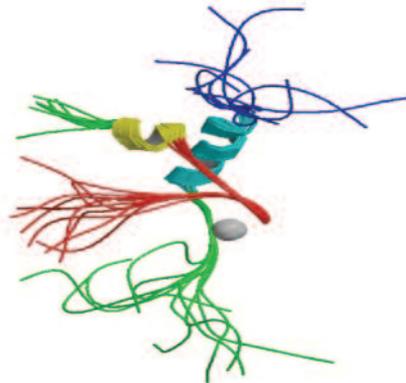
По данным фундаментальных и клинических исследований, один только цинк поддерживает активность множества белков иммунной системы [5, 6], повышая резистентность к простудным заболеваниям и кариесу. Принимая во внимание повсеместное распространение дефицитов витаминов и микроэлементов среди детей [4, 7, 8], прием специальных препаратов на основе микронутриентов является неотъемлемым направлением поддержки здоровья детей. В настоящей работе рассмотрены роли таких микронутриентов в поддержании детского здоровья и важные особенности фармакологического дизайна этих препаратов.

Воспалительные процессы, кариес, ОРЗ и микронутриенты

Кариес занимает первое место среди хронических заболеваний у детей дошкольного и школьного возраста. По разным данным, от 80 до 90% детей с молочными зубами и около 80% подростков к моменту окончания школы имеют кариозные полости и запломбированные зубы [9, 10].

У пациентов с кариесом отмечаются нарушения микробиоты полости рта – снижаются уровни таких бак-

Рис. 1. Цинк и взаимодействия между CD4 и тирозинкиназой Lck (PDB 1q68).



Примечание. Фрагменты CD4 (сзади) и Lck (спереди), участвующие во взаимодействии. Ион цинка (сфера) как бы прикрепляет Lck к T-клеточным корецепторам CD4 и CD8.

терий, как *Veillonella parvula*, *Veillonella atypica*, *Megasphaera micronuciformis*, *Fusobacterium periodontium*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Leptotrichia*, повышают уровни *Solobacterium moorei*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus parasanguinis* ($p < 0,01$) [11]. При кариесе смещение профиля флоры ротовой полости в сторону патогенной и условно-патогенной сопровождается повышенным воспалением: уровни провоспалительных интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухолей в слюне повышены ($p < 0,05$) [12].

В то же время у пациентов с кариесом повышаются общий антиоксидантный ресурс слюны ($p < 0,001$), уровни меди, цинка, медь-цинкзависимой супероксиддисмутазы [13] и железа [14]. Эти эффекты, связанные с усилением провоспалительных процессов, и являются компенсаторной реакцией организма на инфекцию [15].

Витамины и микроэлементы принимают непосредственное участие в регулировке процессов воспаления и поддержке иммунитета, что делает применение витаминно-минеральных комплексов (ВМК) актуальным как для профилактики кариеса, так и ОРЗ. Для регуляции процессов воспаления особое значение имеет цинк. Анализ человеческого протеома свидетельствует о том, что существует около 1800 цинкзависимых белков и функции каждой из 12 систем органов зависят от десятков этих цинксвязывающих белков. Таким образом, цинксодержащие препараты будут иметь благоприятное воздействие на все системы органов, в особенности при хроническом дефиците цинка.

Ионы цинка оказывают иммуномодулирующее действие посредством активации Т-клеток, регулировки секреции цитокинов и снижения апоптоза [5]. Среди иммунных клеток, страдающих от недостатка цинка, Т-лимфоциты имеют наиболее высокую чувствительность: атрофии тимуса, лимфопении, а также недостаточный клеточный и иммунный ответ являются причиной увеличения скорости инфицирования и большей продолжительности инфекций [16]. Дефицит цинка сокращает количество периферийных и тимусных Т-клеток, их пролиферативный ответ, а также

ухудшает функционирование Т-клеток-помощников и цитотоксических Т-клеток. На молекулярном уровне цинк стимулирует аутофосфорилирование белка тирозинкиназы Lck через взаимодействие с цитоплазматическими петлями CD4 и CD8 (рис. 1), что приводит к активации Т-клеток [17], которые затем атакуют вирусные частицы.

Стимуляция цинком изменяет внутриклеточную передачу сигнала от клеточных рецепторов, детектирующих патогены (так называемых Toll-подобных рецепторов, TLR) активация которых приводит к секреции провоспалительных цитокинов. С другой стороны, сложные взаимодействия между цинком, сигнальными каскадами окиси азота и сигнальными каскадами циклических нуклеотидов наряду с ингибированием ИЛ-1-рецепторсвязанной киназы-1 и каппа-В киназы приводят к снижению уровней провоспалительных цитокинов [18].

Заметим, что антибактериальные и иммунорегуляторные эффекты оксида цинка (который, как известно, практически нерастворим в воде) зависят от размера частиц ZnO, причем частицы более мелкого размера, как правило, более эффективны [19]. Антибактериальное действие нерастворимого оксида цинка может быть обусловлено тем, что в процессе жизнедеятельности бактерии выделяют аммиак, органические кислоты (молочная, уксусная и др.), которые способствуют растворению оксида цинка и поступлению ионов цинка в раствор. При этом более мелкие частицы оксида цинка более быстро растворяются и высвобождают ионы Zn^{2+} . Затем ионы цинка осуществляют свое иммуномодулирующее воздействие по описанному механизму, в том числе улучшая профиль микробиоты полости рта [20].

Клинические исследования показывают, что цинк (в том числе в форме оксида) в сочетании с другими микроэлементами и витаминами оказывает весьма позитивное влияние на воспалительные процессы (например, при ОРЗ) при приеме в форме жевательных таблеток. Например, ранее нами были изучены эффекты применения препарата, в состав которого входили оксид цинка, железо, медь, витамины С, РР, Е, В₂, В₁, В₅, В₆ в группе 30 детей в течение 4 мес. Состояние детей оценивали по комплексной 8-балльной шкале, уровням витаминов А, В₁, В₂, В₆, С в плазме крови и баллам гиповитаминозов, определенных по опроснику. Были отмечены статистически значимые увеличения в уровнях всех исследованных витаминов, параллельно сопровождающиеся уменьшением числа баллов по шкалам гиповитаминозов ($p < 0,001$). После курса приема препарата наблюдалось улучшение состояния пациентов по шкале оценки воспалительных процессов и остроты протекания ОРЗ: средний балл остроты заболевания снизился от $4,7 \pm 0,9$ до $3,6 \pm 0,6$ [5].

Результаты данного исследования также показали, что стандартные 2-месячные курсы приема витаминных препаратов у детей не имеют продолжительного эффекта – уровни витаминов падают до начальных практически через месяц после прекращения приема препарата. Анализ данных также позволил предположить, что компенсация гиповитаминозов группы В имеет первостепенное значение для поддержки иммунной системы часто болеющих детей.

Профилактика анемических состояний

Железодефицитная анемия подразумевает снижение концентрации гемоглобина в крови, часто на фоне уменьшения числа эритроцитов. Помимо характерных понижений уровней гемоглобина и эритроцитов, анемии характеризуются широким спектром клинических проявлений: общей слабостью, быстрой утомляемостью, шумом в ушах, головными болями, головокружением, обмороками, одышкой, сердцебиением. Обращают на себя внимание бледность и трофические нарушения кожи, выпадение волос, усиленное разрушение зубов.

У детей раннего возраста анемия зачастую является

следствием анемии матери во время беременности или вследствие нутритивных причин. Замена полноценного отварного мяса так называемыми мясосодержащими продуктами (сосиски, колбаса, сардельки), как правило, не решает проблему дефицита железа в питании. У детей дошкольного возраста и школьников истощение депо железа и преданемические состояния чаще всего развиваются по нутритивным причинам (недостаток железа в питании и глистная инвазия), а также как следствие нарушения режима (недостаточное пребывание на свежем воздухе, курение родителей, проживание в экологически неблагоприятных районах и др.). Поэтому современным направлением профилактики дефицита железа в организме ребенка является использование органических солей железа в малых дозах, что и безопасно, и эффективно.

Для жевательных форм не используют сульфат железа, отличающийся при жевании привкусом железа [21], что зачастую влечет за собой диспептические расстройства [22] (при длительном приеме – стоматит и ulcerацию ротовой полости [23–27]), а выработка защитной слизи желудка снижается, может повредиться мукозный слой [28–30]. Поэтому для жевательных форм следует использовать органические соли железа (фумарат, глюконат, цитрат и др.). Заметим, что сочетание органических солей железа и меди потенцирует фармакодинамические эффекты железа [31].

О вспомогательных компонентах ВМК для детей

Основными вспомогательными компонентами ВМК являются красители, ароматизаторы, вещества, улучшающие вкус (в том числе подсластители), антислеживающие добавки, добавки-загустители и др. Совершенно очевидно, что эти компоненты не восполняют потребность организма в микронутриентах, но при неадекватном дизайне вспомогательных веществ препарата могут вызывать побочные эффекты (аллергические реакции, гиперактивность, стимулировать развитие кариеса) и приучать ребенка к постоянному потреблению сладостей, что в конечном итоге приводит к формированию избыточной массы тела. К сожалению, все эти побочные эффекты ошибочно приписываются самим витаминам, вследствие чего в желтой прессе возникают нападки на «опасные разгрызалки», «вредные БАД» и т.п.

В последние годы все меньше и меньше в ВМК используются синтетические красители. Дело в том, что многие из этих красителей являются ксенобиотиками (т.е. чуждыми организму веществами) и приводят к увеличению риска гиперактивности. Например, в Саутгемптонском исследовании детей была установлена корреляция между пищевыми добавками Е102, Е122, Е129 и другими, приводящими к потерям магния из организма и к гиперактивности у детей [32] даже при однократном приеме.

В исследовании [32] приняло участие 153 детей 3 лет и 144 детей 8–9 лет. В течение 6 нед дети не употребляли пищевых продуктов, содержащих использованные в исследовании красители. В течение 1, 3, 5-й недели все дети получали только сок-плацебо (без красителей); в течение 2, 4, 6-й недели группа детей была рандомизирована на получение 300 мл/сут сока со смесью красителей (смесь «А» или смесь «В»).

Для 3-летних детей смесь «А» включила 20 мг искусственных пищевых красителей (2,5 мг кармоизин [Е122], 7,5 мг тартразин [Е102]). Смесь «В» включила 30 мг искусственных пищевых красителей (7,5 мг «закат желтый», 7,5 мг кармоизин и 7,5 мг «красный очаровательный» [Е129]). Для 8–9-летних детей все дозы красителей были в 1,25 раза выше.

Еженедельно проводилась оценка гиперактивности у детей по комплексной шкале ГНА (Global Hyperactivity Assessment). Результаты исследования показали, что прием смеси красителей в течение всего 1 нед привел к достоверному повышению показателей гиперактивности по шкале ГНА как у детей 3 лет (рис. 2), так

Рис. 2. Эффект приема смесей пищевых красителей («смесь А», «смесь В») на показатели шкалы гиперактивности ГНА среди 3-летних детей. Показаны интервалы 95% достоверности. Пунктирная линия обозначает эффект плацебо (данные McCann, 2007).

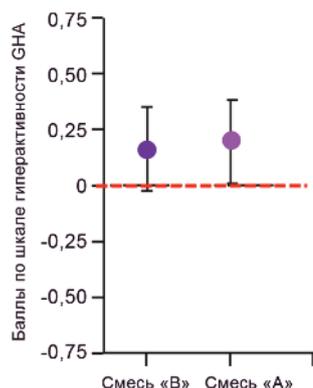
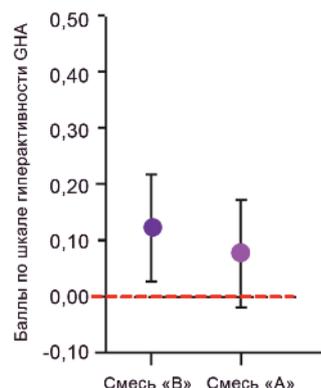


Рис. 3. Эффект приема смесей пищевых красителей («смесь А», «смесь В») на показатели шкалы гиперактивности ГНА у детей 8–9 лет. Показаны интервалы 95% достоверности. Пунктирная линия обозначает эффект плацебо (данные McCann, 2007) [32].



Состав витаминно-минерального премикса биологически активной добавки «ПиковитR Юник» в расчете на одну порцию (2 жевательные таблетки)

Витамины и минералы	В одной порции, мг	% от рекомендуемого уровня потребления для детей 3–7 лет	% от рекомендуемого уровня потребления детей 7–11 лет
Кальций (кальция фосфата дигидрат)	124 мг	14	11
Фосфор	96 мг	12	9
Витамин С	40 мг	80	67
Магний (магния оксид)	16 мг	8	6,4
Ниацин	9 мг	82	60
Витамин Е	4 мг	57	40
Железо (железа fumarat)	4 мг	40	33
Цинк (цинка оксид)	4 мг	50	40
Пантотеновая кислота	3 мг	100	100
Витамин В6	1 мг	83	67
Витамин В2	0,8 мг	80	67
Витамин В1	0,7 мг	78	64
Витамин А	0,4 мг	80	57
Медь (меди глюконат)	0,28 мг	47	40
Фолиевая кислота	50 мкг	25	25
Йод калия йодид	16 мкг	16	13
Селен натрия селенат	8 мкг	40	27
Витамин D	5 мкг	50	50
Витамин В12	0,7 мкг	47	35

и у детей 8–9 лет (рис. 3). При этом эффект воздействия искусственных пищевых красителей на гиперактивность у детей 3 лет был гораздо более выраженным по сравнению с группой детей 8–9 лет. Например, для смеси «А» увеличение балла по ГНА по сравнению с плацебо составило $+0,22 \pm 0,16$ в группе 3-летних детей и только $+0,08 \pm 0,12$ в группе 8–9-летних детей.

Таким образом, использование натуральных красителей в составе ВМК для детей является важной мерой профилактики нежелательных эффектов, таких как гиперактивность или аллергия.

Характерной чертой современного фармакологического дизайна ВМК для детей является сведение к минимуму использования глюкозы или искусственных подсластителей (аспартам). Например, в «Пиковит® Юник» используются небольшие количества фруктозы и сукрозы при общей калорийности одной таблетки всего в 2,3 ккал. Использование фруктозы вместо глюкозы и низкая калорийность жевательной таблетки важны для профилактики кариеса. Кроме того, ребенок не приучается к сладостям, нет угрозы формирования избыточной массы тела.

В таблице приведен витаминно-минеральный состав «Пиковит® Юник».

Заключение

ВМК для детей от 3 лет «ПиковитR Юник» выпускается в форме жевательных таблеток. Обогащение слюны цинком, медью, витаминами С, Е и витаминами группы В не только компенсирует дефицит витаминов во всем организме, но и повышает антиоксидантный потенциал слюны, поддерживает выживание положительной бактериальной флоры ротовой полости, подавляет очаги хронического воспаления в ротовой полости. «Пиковит® Юник» можно использовать для профилактики и в составе комплексной терапии ОРЗ, кариеса, стоматита. Использование органических солей железа и меди позволяет избежать нежелательных эффектов, характерных для часто используемых сульфата железа и сульфата меди (слюноотечение, тошнота, рвота, ulcerация слизистой желудочно-кишечного тракта). Комплекс не содержит сахара, искусственных подсластителей, красителей. Использование натуральных красителей позволяет избежать не только аллергии, но и гиперактивности при приеме ВМК.

Литература

1. Иванова НА. Часто болеющие дети. РМЖ. 2008; 16 (4): 86.

Я точно знаю!

Пиковит®

Витамины и минералы для
успеха вашего ребенка!

www.pikovit.ru



НОВИНКА!

Новинка! Пиковит Юник

-  Без искусственных подсластителей и ароматизаторов, без красителей и консервантов.
-  Содержит 11 витаминов и 8 минералов, необходимых для развития ребенка.

 **KRKA**

Наши инновации и опыт –
залог эффективных
и безопасных препаратов
высочайшего качества.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

2. Зайцева ОВ. Часто болеющие дети: некоторые аспекты профилактики и лечения. *Педиатрия. Cons. Med. (Прил.)*; 2004; 3.
3. Самсыгина ГА. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии. М.: РГМУ. *Cons. Med. Педиатрия (Прил.)*. 2004; 2: 3–10.
4. Спиричев ВБ. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества. *Справ. для провизоров и фармацевтов*. М, 2005; с. 239.
5. Торшин ИЮ, Громова ОА. Двадцать пять мгновений молекулярной фармакологии. М.: А-Гриф, 2011.
6. Гарасько ЕВ, Калачева АГ, Громова ОА, Гришина ТР. Микробиологическая активность цинксодержащих препаратов. *Вестн. ИвГМА*, 2009; 14: 18.
7. Конь ИЯ, Шилина НМ. Витаминная недостаточность у детей. *Лечащий врач*. 2005; 7: 64.
8. Конь ИЯ, Тоболева МА, Коростелева ММ. Витаминная недостаточность: причины и пути коррекции. *Вопр. детской диетологии*. 2008; 6 (5): 74–6.
9. Bader JD, Rozier G, Harris R et al. Dental caries prevention: The physician's role in child oral health systematic evidence review. Rockville, Md. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2004.
10. Chou R, Cantor A, Zakher B et al. Preventing dental caries in children <5 years: systematic review updating USPSTF recommendation. *Pediatrics* 2013; 132 (2): 332–50.
11. Belström D, Fiehn NE, Nielsen CH et al. Altered Bacterial Profiles in Saliva from Adults with Caries Lesions: A Case-Cohort Study. *Caries Res* 2014; 48 (5): 368–75.
12. Gornowicz A, Bielańska A, Bielański K et al. Pro-inflammatory cytokines in saliva of adolescents with dental caries disease. *Ann Agric Environ Med* 2012; 19 (4): 711–6.
13. Hegde MN, Hegde ND, Ashok A, Shetty S. Biochemical indicators of dental caries in saliva: an in vivo study. *Caries Res* 2014; 48 (2): 170–3.
14. Hussein AS, Ghasbeer HF, Ramli NM et al. Salivary trace elements in relation to dental caries in a group of multi-ethnic schoolchildren in Shah Alam, Malaysia. *Eur J Paediat Dent* 2013; 14 (2): 113–8.
15. Mahjoub S, Ghasempour M, Gharage A et al. Comparison of total antioxidant capacity in saliva of children with severe early childhood caries and caries-free children. *Caries Res* 2014; 48 (4): 271–5.
16. Fraker PJ, King LE. Reprogramming of the immune system during zinc deficiency. *Ann Rev Nutr* 2004; 24: 277–98.
17. Pernelle JJ, Creuzet C, Loeb J, Gacon G. Phosphorylation of the lymphoid cell kinase p56lck is stimulated by micromolar concentrations of Zn²⁺. *FEBS Lett* 1991; 281 (1–2): 278–82.
18. Haase H, Rink L. Signal transduction in monocytes: the role of zinc ions. *Biomaterials* 2007; 20 (3–4): 579–85.
19. Palanikumar L, Ramasamy S, Balachandran C. Size-dependent antimicrobial response of zinc oxide nanoparticles. *IET Nanobiotechnol* 2014; 8 (2): 111–7.
20. Shen J, Chen Y, Wang Z et al. Coated zinc oxide improves intestinal immunity function and regulates microbiota composition in weaned piglets. *Br J Nutr* 2014; 111 (12): 2123–34; <http://doi:10.1017/S0007114514000300>
21. Маркова ИВ, Афанасьев ВВ, Цыбульский ЭК. Клиническая токсикология детей и подростков. СПб.: Интермедика, 1999.
22. Cerezo A, Costan G, Gonzalez A et al. Severe esophagitis due to overdose of iron tablets. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31 (8): 551–2.
23. Belavic JM. A new treatment option for type 2 diabetes. *Nurse Pract* 2010; 35 (1): 51–2.
24. Jones TA, Parmar SC. Oral mucosal ulceration due to ferrous sulphate tablets: report of a case. *Dent Update* 2006; 33 (10): 632–3.
25. Eisenbut M. Exacerbation of infectious diseases by iron supplementation. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83 (1): 95.
26. Rogkakou A, Guerra L, Scordamaglia A et al. Severe skin reaction due to excipients of an oral iron treatment. *Allergy* 2007; 62 (3): 334–5.
27. de Barrio M, Fuentes V, Tórnoro P et al. Anaphylaxis to oral iron salts desensitization protocol for tolerance induction. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18 (4): 305–8.
28. Troost FJ, Saris WH, Haenen GR et al. New method to study oxidative damage and antioxidants in the human small bowel: effects of iron application. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285 (2): G354–9.
29. Ji H, Yardley JH. Iron medication-associated gastric mucosal injury. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128 (7): 821–2.
30. Abraham SC, Yardley JH, Wu TT. Erosive injury to the upper gastrointestinal tract in patients receiving iron medication: an under recognized entity. *Am J Surg Pathol* 1999; 23 (10): 1241–7.
31. Громова ОА, Торшин ИЮ, Хаджидис АК. Систематический анализ молекулярных механизмов воздействия железа, меди, марганца в патогенезе железодефицитной анемии. *Клин. фармакология*. 2010; 3.
32. McCann D, Barrett A, Cooper A et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370 (9598): 1560–7.

* —————