

# НЕЗАМЕНИМЫЕ МИКРОНУТРИЕНТЫ: БЕТА-КАРОТИН И ВИТАМИН А

С.О. Ключников, Е.С. Гнетнева, кафедра детских болезней № 3 ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Росздрава

Современная наука определила, что условием, способствующим развитию целого ряда заболеваний, может оказаться дефицит какого-либо жизненно важного микронутриента. Так, многочисленными исследованиями, выполненными в разных странах, убедительно доказана роль витамина А в целом ряде физиологических процессов, происходящих в организме человека. Среди них – рост и дифференциация клеток, эмбриогенез, острота зрения, иммунный ответ.

Витамин А является жирорастворимым витамином и включает ряд близких по структуре соединений:

- ретинол (витамин А-спирт, витамин А<sub>1</sub>, аксерофтол);
- дегидроретинол (витамин А<sub>2</sub>);
- ретиналь (ретинен, витамин А-альдегид);
- ретинолевая кислота (витамин А-кислота);
- эфиры этих веществ и их пространственные изомеры.

Из пищи витамин А поступает в организм в виде ретинола (продукты животного происхождения) и каротиноидов (растительные продукты). Всего имеется порядка пятисот каротиноидов, наиболее известный – бета-каротин. Он является провитамином, который в результате окислительного расщепления в печени превращается в витамин А [12]. Среди источников животного происхождения (75% поступлений) наибольшее значение имеют рыбий жир, печень, икра, молоко, сливочное масло, сметана, творог, сыр, яичный желток. К растительным источникам (25% поступлений) относятся: зеленые и желтые овощи и фрукты, бобовые, зелень. Но суммарное содержание витамина А во всех производимых на Земле продуктах питания недостаточно для обеспечения физиологических потребностей мирового населения [14]. Необходимо также отметить, что, несмотря на обязательное обогаще-

ние массовых продуктов питания ретинолом и регулярное использование значительной частью населения пищевых добавок с этим витамином или его предшественником (бета-каротином) в США при среднедушевом потреблении витамина А 1000 мкг в день, субклинический дефицит этого микронутриента далеко не редкость [19].

По данным B.A Underwood [20], ежегодно недостаточность витамина А становится причиной потери зрения у 250 000–500 000 детей дошкольного возраста, около 100 миллионов детей при отсутствии клинических признаков острого дефицита страдают из-за недостаточности данного витамина, которая имеет существенное значение и в большей подверженности к инфекционным заболеваниям и осложненному их течению.

## ПРИЧИНЫ ГИПОВИТАМИНОЗА А

- недостаточное содержание витамина А в пище, особенно в зимне-весенний период;
- несбалансированное питание (дефицит белков нарушает усвоение витамина А);
- ограничение потребления жиров;
- заболевания печени и желчевыводящих путей;
- заболевания поджелудочной железы, кишечника;
- значительные резекции тонкой кишки, синдром мальабсорбции;
- недостаточное потребление витамина Е.

## ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПОВИТАМИНОЗА А

- гемералопия (ночная, или «куриная», слепота вследствие дистрофических изменений сетчатки и зрительных нервов),
- ксерофтальмия (сухость конъюнктины, образование на ней белесоватых непрозрачных бляшек),
- кератомаляция (изъязвление роговицы),
- гиперкератоз (дистрофические изменения эпителия кожи, слизистых оболочек и кожных желез – сухость, шелушение и бледность кожи, орогование волоссяных фолликулов, атрофия потовых и сальных желез и др.);
- общее недомогание и слабость,
- склонность к гнойничковым заболеваниям кожи, инфекционным поражениям органов дыхания (риниты, бронхиты, пневмонии), мочеотделения (пиелонефриты, циститы), желудочно-кишечного тракта (гастриты, колиты, диспепсии).

При многих заболеваниях наблюдается формирование вторичной недостаточности витамина А, в частности доказано ее развитие у детей при различных гастроэнтерологических заболеваниях: язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, дискинезии желчевыводящих путей и др. [1, 20].

Дефицит витамина А ухудшает состояние врожденного иммунитета, препятствуя нормальной регенерации мукозальных барьеров, поврежденных инфекцией, и уменьшая активность нейтрофилов, макрофагов и клеток-киллеров. Дефицит витамина А уменьшает антителоиндуцированный ответ.

## ИЗБЫТОК ВИТАМИНА А

Необходимо учитывать, что в случаях избытка витамина А могут развиваться тяжелые токсические нарушения. Так, при острой интоксикации ретинолом диагностируется повышение внутричерепного давления, отек диска зрительного нерва, потеря аппетита, сонливость, раздражительность, тошнота, рвота, повреждение печени, боли в животе, головная боль, скотома, светофобия и десквамация. При хронических токсических реакциях, которые могут наблюдаться у детей при дозах выше 100 000 МЕ в сутки, типичны следующие проявления: усталость, сонливость, слабость, астения, потеря аппетита, тошнота и рвота, воспаленные, потрескавшиеся рот и губы, сухость кожи,

зуд, алопеция, болезненность мышц, гепатомегалия, головная боль, раздражительность, атаксия, головокружение, увеличение давления цереброспинальной жидкости, выбухание родничка, кровоизлияния и некоторые другие явления [13].

Учитывая риск развития вышеперечисленных состояний, целесообразно использовать в качестве источника ретинола его предшественник – бета-каротин. Принципиальным преимуществом бета-каротина является его способность накапливаться в депо, превращаясь под воздействием ферментов в печени и кишечнике в витамин А лишь в определенных количествах, необходимых организму на каждом этапе его функционирования. При этом бета-каротин не обладает токсическим действием, характерным при избытке или передозировке витамина А, в то же время он является одним из самых активных антиоксидантов.

## АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА

Неферментативную антиоксидантную защиту организма обеспечивают витамины С, Е и бета-каротин, которые инактивируют на разных уровнях высокотоксичные формы кислорода, непрерывно образующиеся в процессе нормальной жизнедеятельности любой клетки. При подавляющем числе заболеваний количество токсичных форм кислорода резко возрастает. При этом точки действия антиоксидантов различны. Так, витамин Е наиболее активен в отношении перекисей липидов, в прерывании цепных реакций окисления в мембранах. В свою очередь он участвует в превращении бета-каротина в витамин А.

Витамин С обладает особенно высокой активностью по отношению к гидроксил-радикалу и свободным радикалам на поверхности липидных мембран. Он может восстанавливать бета-каротин и витамин Е. Бета-каротин, наряду с инактивацией на разных уровнях активных форм кислорода, способен восстанавливать окисленную форму витамина Е, сам же может быть восстановлен витамином С.

Многочисленные исследования свидетельствуют, что низкий уровень бета-каротина может рассматриваться как фактор риска развития онкологических заболеваний, в частности злокачественных поражений легких, желудка, мочевого пузыря и шейки матки.

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Воздействие бета-каротина реализуется через специфические ядерные рецепторы. К числу ретиноидных рецепторов относятся рецепторы к стероидным гормонам, витамины D<sub>3</sub>, тиреоидным гормонам, некоторым простагландинам, фактору пролиферации пероксисом.

Бета-каротин проявляет себя как «истинный» иммуностимулятор, повышающий иммунный потенциал организма независимо от вида антигенов при первичных и вторичных экспериментальных иммунодефицитах. Описано дозозависимое антианафилактическое действие при местном применении, противоаллергическое и противовоспалительное – при ингаляционном введении. Механизмы фармакологического эффекта могут быть связаны с антипролиферативной и проапоптотической активностью *in vitro* в отношении лимфоцитов и торможением функциональной активности тромбоцитов [13].

По данным НИИ гриппа РАМН, среди часто болеющих детей, принимавших препараты бета-каротина, не только снижается частота ОРВИ, но и сокращается продолжительность заболевания, уменьшается выраженность клинической симптоматики, значительно реже развиваются осложнения. Одно из возможных объяснений – стимуляции бета-каротином выработки интерферона иммунокомпетентными клетками.

В результате изучения влияния бета-каротина на иммунный статус детей было показано, что он значительно увеличивал активность NK-клеток. Авторы предприняли ряд исследований для выяснения возможных механизмов, лежащих в основе этого действия. На культуре мононуклеарных клеток крови были оценены уровни выработки цитокинов ИЛ-2, 12, интерферона-альфа, играющих большую роль в защите организма от вирусных и бактериальных инфекций. При этом прямой корреляции между введением бета-каротина и продукцией этих цитокинов выявлено не было. Однако известно, что влияние бета-каротина на усиление активности NK-клеток обусловлено тем, что он снижает выработку простагландина Е<sub>2</sub>, который в свою очередь является супрессором NK-клеток. Доказано также, что бета-каротин существенно увеличивает липополиса-

харидиндуцированную продукцию фактора некроза опухоли, что может свидетельствовать об усилении активности NK-клеток. Другим механизмом усиления функции NK-клеток может быть активация клеточного лизиса, которая осуществляется через выброс ионофоров Са или посредством привлечения протеинкиназы С, что приводит к апоптозу [17, 21].

Поскольку клеточно-опосредованный иммунный ответ инициируется антиген-презентирующими клетками, было исследовано влияние бета-каротина на функционирование моноцитов. Необходимым условием для работы этих клеток является экспрессия МНС II (основной комплекс гистосовместимости) молекул, которые присутствуют на большинстве моноцитов. Антигены, попадая в организм человека, взаимодействуют с моноцитами и дендритными клетками. В результате доминирующий эпигенетический антиген экспрессируется совместно с молекулами МНС II на поверхности антиген-презентирующих клеток. Поскольку сила иммунного ответа индивидуальна и, как было показано Janeway et al. [15], пропорциональна проценту МНС II позитивных моноцитов, и плотности этих молекул на клеточной поверхности, логично предположить, что бета-каротин может усиливать иммунный ответ, увеличивая экспрессию этих молекул на поверхности клеток.

Однако следует учитывать, что бета-каротин не растворяется в воде, а его масляные растворы имеют очень низкую концентрацию (не более 0,1%). Поэтому усвоение бета-каротина из таблетированных препаратов и масляных растворов зависит от содержания жиров в диете и состояния системы пищеварения. Тем не менее биодоступность бета-каротина может быть повышена за счет использования водной микроэмulsionии, так как водорастворимость обеспечивает высокую степень усвоения активных веществ [10].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

С водной микроэмulsionией бета-каротина проводились разноплановые клинические исследования, которые убедительно доказали ее эффективность. Исследования осуществлялись ведущими медицинскими научными центрами: Научным центром здоровья детей РАМН, Цент-

ральным научно-исследовательским институтом туберкулеза, Онкологическим научным центром им. Н.Н. Блохина и др. [6, 7]. За десять лет испытаний и активного использования водорастворимой микроэмulsionии бета-каротина в лечении, профилактике и реабилитации взрослых и детей не отмечено каких-либо фактов побочного действия, негативных взаимодействий с лекарственными средствами и передозировок.

В частности, в проведенном на кафедре педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования открытом клиническом исследовании переносимости и безопасности водорастворимой микроэмulsionии бета-каротина при его применении у 134 детей в возрасте от 1 до 7 лет в организованных коллективах токсических или каких-либо других неблагоприятных эффектов отмечено не было [8].

Особого внимания требуют часто болеющие дети (ЧБД). Для данной категории детей важное значение имеет повышение неспецифической сопротивляемости организма, так называемая неспецифическая профилактика, включающая в себя целый комплекс трудоемких мероприятий, но более щадящих и безопасных для организма ребенка и в конечном счете более эффективных. К основным компонентам неспецифической профилактики у ЧБД детей относятся нормализация режима дня; закаливающие процедуры; полноценное, богатое белками и витаминами питание; назначение витаминно-минеральных средств, адаптогенов, иммуномодуляторов и антиоксидантов. При выборе данных профилактических средств следует отдавать предпочтение безопасным, имеющим низкий риск развития аллергических и других побочных эффектов [4, 10].

Для эффективной неспецифической профилактики часто болеющим детям рекомендуется назначать бета-каротин в дозах, в 2–3 раза превышающих суточную потребность, в течение 1–2 месяцев, а затем переходить на дозы, близкие к физиологической потребности. Курсы профилактического приема целесообразно периодически повторять. Даже при длительном приеме бета-каротина не наблюдается каких-либо побочных эффектов. Препараты бета-каротина показа-

ны и при комплексном лечении ОРВИ и других острых заболеваний у ЧБД с целью уменьшения синдрома интоксикации, повышения эффективности основного лечения, снижения риска осложнений и побочного действия лекарств [8].

Использование бета-каротина у часто болеющих детей наряду с дозозависимым клиническим эффектом приводит к иммуномодулирующему эффекту, который проявляется, по данным В.А. Плаксина [10], в снижении уровня Т-лимфоцитов и IgA при стимуляции функциональной активности фагоцитирующих клеток периферической крови.

Сочетанное применение бета-каротина и аскорбиновой кислоты позволяет в 2 раза снизить потребность в антигистаминных препаратах у детей, страдающих атопическим дерматитом. При этом предупреждается повышение аллерген-специфического и общего IgE, снижается аллергенспецифическая назальная, кожная реактивность, наблюдается оптимизация процессов перекисного окисления липидов [3]. В диссертационной работе Н.В. Веркович [2] было отмечено, что у детей раннего возраста на фоне приема препарата, содержащего бета-каротин, витамины Е и С, наряду с достижением баланса в клеточном звене иммунитета, наблюдалась тенденция к сокращению средней продолжительности рецидивов атопического дерматита (даже при тяжелых формах), а при повторных курсах – достоверное снижение индекса SCORAD.

Таким образом, применение бета-каротина показано при различных заболеваниях и оказывает антиоксидантное, противоаллергическое и иммуностимулирующее действие, не вызывая при этом каких-либо токсических или иных побочных реакций. 

*Список литературы находится в редакции.*

#### Сведения об авторах:

**Сергей Олегович Ключников**, заведующий кафедрой детских болезней № 3 ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Росздрава, профессор, д-р мед. наук

**Елена Сергеевна Гнетнева**, ассистент кафедры детских болезней № 3 ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Росздрава

# ВЕТОРОН® для детей

Выпускается в водной форме. Его можно добавлять в любой из напитков (сок, компот и т.д.), что практически не меняет их вкус.



## Препарат, укрепляющий иммунитет

- ▶ Усиливает выработку интерферона, активирует клеточный иммунитет.
- ▶ Защищает клетки иммунной системы от действия свободных радикалов.
- ▶ Многократно снижает риск простудных заболеваний, гриппа и осложнений после них.
- ▶ Эффективен в программах реабилитации часто болеющих детей<sup>1</sup>.
- ▶ Вероятность передозировки или побочных эффектов сведена к минимуму<sup>2</sup>.
- ▶ Идеально усваивается благодаря уникальной водорастворимой форме компонентов.



Выпускается в виде вкусных жевательных таблеток с облепиховым вкусом, которые нравятся детям.

<sup>1</sup> С 1996 года применяется в НИИ педиатрии РАМН. Профилактический прием предотвращает попадание в категорию часто болеющих детей.

<sup>2</sup> Бета-каротин превращается в витамин А лишь в определенных количествах, необходимых организму на каждом этапе его функционирования. При этом бета-каротин не обладает токсическим действием, характерным при избытке или передозировке витамина А, и в тоже время является одним из самых активных антиоксидантов.