

О. И. Пикуза, Ю. Н. Ахметвалеева

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КАЛИЯ ФУМАРОВОКИСЛОГО ПРИ ОСТРЫХ БРОНХИТАХ И ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

*Ключевые слова:* калий фумаровокислый, дети, острый бронхит, внебольничная пневмония.

*Исследована эффективность назначения калия фумаровокислового в комплексную терапию 35 больных с острым бронхитом и 22 детей с внебольничной пневмонией, группу сравнения составили 57 детей, получавших общепринятое лечение. При регистрации динамики клинических показателей и процессов перекисного окисления липидов установлена более быстрая регрессия данных параметров у детей с воспалительным поражением бронхов. У больных внебольничной пневмонией подобная стабилизация указанных показателей проходила более замедленно. Назначение пролонгированного курса калия фумаровокислового в течение 28-30 дней способствовало нормализации процессов перекисидации у 90% детей, тогда как в группе сравнения у 58,52% пациентов.*

*Keywords:* children, bronchitis, pneumonia, fumaric acid potassium salt.

*Efficiency of fumaric acid potassium salt prescription in complex therapy of 35 patients with acute bronchitis and 22 children with community-acquired pneumonia was investigated. 57 children with standard therapy were included in comparison group. The more quick regression of clinical parameters and lipid peroxidation processes in children with inflammatory process in bronchi was detected at registration. Stabilization of these factors in children with community-acquired pneumonia were slower. Fumaric acid potassium salt prolonged course prescription during 28-30 days promoted normalizations of peroxidation processes in 90% children, whereas in comparison group – in 58,52% patients.*

### Введение

Патология органов дыхания занимает первое место в структуре заболеваемости, как у детей, так и у взрослых. При этом высокий удельный вес составляют бронхиты и острые пневмонии. В последние годы регистрируется четкая тенденция к трансформации клинических проявлений данных воспалительных поражений респираторного тракта. Все чаще диагностируются атипичные варианты с малосимптомностью, протекающие нередко при нормальной или субфебрильной температуре тела, со скудными физикальными изменениями в легких, отсутствием гуморальной активности в показателях крови. Все это приводит к поздней диагностике, затяжному и осложненному течению в силу неадекватной терапии [1,2]. Существующие подходы к терапии респираторной патологии многообразны, однако, несмотря на это, данная группа заболеваний по-прежнему является лидирующей. Поэтому проведение поиска новых эффективных методов является актуальным, особенно с позиций терапии этих заболеваний в амбулаторной практике [3].

В настоящее время в нормализации ферментного статуса клетки и энергетики организма приоритетная роль отводится субстратам окисления. Использование различных субстратов клеточного дыхания при метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма при ряде заболеваний положило начало так называемой метаболической коррекции. Это обусловило поиск новых видов терапии, которые были бы, с одной стороны, безопасны для организма, нормализуя метаболические процессы, а с другой препараты имели бы хорошую биодоступность. Этим требованиям удовлетворяют естественные метаболиты цикла Кребса (соединения фумаровой и янтарной кислот).

### Цель работы

Повысить эффективность фармакотерапии острых бронхитов и внебольничной пневмонии у детей

путем включения в комплексную терапию калия фумаровокислового.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 57 детей в возрасте от 1 года до 9 лет (средний возраст  $4,7 \pm 0,45$  лет), в том числе 35 - с диагнозом острый бронхит (ОБ) и 22 - с внебольничной пневмонией (ВП), в комплексную терапию которых была включена соль фумаровой кислоты - калий фумаровокислый (ФК). Всем исследуемым больным проводились клинико-инструментальные методы исследования, включающие в себя сбор анамнеза жизни и заболевания, оценку соматического статуса, исследование общего анализа крови (при поступлении и на момент клинического выздоровления), мочи, кала, по показаниям рентгенография органов грудной клетки, выполнявшаяся на аппарате «BENNET» фирмы BENNET-X-RAY TECHNOLOGIES. Детям с внебольничной пневмонией исследовали функцию внешнего дыхания на аппарате АД-02М с последующей компьютерной обработкой полученных результатов.

ФК назначали в дозе 3-6 мг/кг/сут в 2 приема после еды в течение 12-30 дней. Группу сравнения составили 57 детей, получавших общепринятое лечение. Эффективность ФК оценивали по клиническим показателям больных исследуемой группы в сравнительном аспекте с пациентами, получавшими только стандартную терапию, а также по показателям процессов перекисидации. Для получения представления об интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли уровень одного из наиболее важных конечных продуктов ПОЛ - малонового диальдегида (МДА), а также содержание гидроперекисей липидов (ГП) в сыворотке крови.

Известно, что в неповрежденных клетках и тканях процессу перекисного окисления липидов противостоит мощная система антиоксидантной

защиты (АОЗ), способная в той или иной степени подавлять процессы перекисидации. В организме АОЗ обеспечивается различными механизмами ферментативной и неферментативной природы. В нашей работе для определения степени активности АОЗ организма ребенка использовали методы определения суммарной антиокислительной активности сыворотки крови и уровня белка церулоплазмينا (ЦП). По данным ряда исследований ЦП является одним из основных антиоксидантов плазмы крови, как в норме, так и при патологии и вносит максимальный вклад в интегральный показатель - антиоксидантная защита.

Верификацию отдельных этиологических факторов проводили прямым методом иммунофлюоресценции (ИФЛ). В работе использован прямой метод ИФЛ на мазках из носа как наиболее простой и доступный. Диагностические иммунофлюоресцирующие сухие иммуноглобулины для исследования были изготовлены в НИИ гриппа РАМН (г. Санкт - Петербург). Изучали наличие следующих вирусных патогенов: респираторно-синцитиального вируса (Rs-вируса), аденовирусов, вирусов парагриппа 1 и 2 типов, риновирусов, а также *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae*.

Статистическая обработка материала проведена на IBM-совместимом персональном компьютере с использованием программы «Biostat» (С.Гланц,1999). В работе использованы методы вариационной статистики: вычисление средней арифметической и средней ошибки данной величины. Достоверность различий средних сравниваемых величин определялись по коэффициенту Стьюдента, различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Графические изображения результатов были сделаны с использованием программы Microsoft Excel 2002 из пакета Microsoft Office XP.

### Результаты

При поступлении в стационар состояние больных оценивалось преимущественно как среднетяжелое. При ОБ дети госпитализировались на 6-10 сутки от начала болезни, при пневмонии – на 3-8 сутки. Интерес представляет результаты ИФЛ исследования по выявлению этиологически значимого антигена. Так у пациентов с ОБ преобладало свечение антигенов адено- и риновирусов. Немаловажную роль занимала хламидийная инфекция в этой группе - 21% детей. В отличие от ОБ, у больных с внебольничной пневмонией с наибольшей частотой выявлено наличие антигена RS-вируса и аденовируса, микоплазмы. Показатели МДА у больных ОБ составляли  $2,01 \pm 0,15$  мкМ/л, при диагностике ВП –  $2,2 \pm 0,06$  мкМ/л и были существенно выше контрольных величин –  $0,73 \pm 0,05$  мкМ/л ( $p \leq 0,05$ ). Наряду с МДА достоверно регистрировалось возрастание уровня ГП. Вместе с тем на фоне значительного подъема тестируемых токсических продуктов процессов перекисидации наблюдалось существенное снижение антиокислительной активности (АОА) сыворотки крови до  $37,87 \pm 0,66$  % ( $p < 0,05$ ), церулоплазмينا до  $62,11 \pm 0,51$  мг% ( $p < 0,01$ ) против контрольных величин ( $42,59 \pm 0,55$  %,  $72,61 \pm 0,91$  мг% соответственно).

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить, что при воспалительном поражении респираторного тракта происходит активация

процессов перекисидации, в большей степени у пациентов с ВП, что неизбежно сопровождается структурно-функциональной дезорганизацией клеточных мембран и негативно отражается на характере клинических проявлений.

На фоне назначения ФК отмечалось укорочение сроков интоксикационного синдрома. Это проявлялось улучшением аппетита и сна у детей, более ранним снижением температуры (в среднем на 1,5 дня). ФК оказал положительное влияние на течение респираторного синдрома, что было более выражено в группе детей, больных ОБ. Положительная динамика физикальных данных наступала на 2,3 дня раньше (в среднем  $4 \pm 0,02$  дня) по отношению к группе контроля (в среднем  $6 \pm 0,1$  дней) ( $p < 0,05$ ). У пациентов регистрировалась достоверно более быстрая нормализация СОЭ до нормативных значений, по сравнению с детьми, в комплекс терапии которых ФК не был назначен.

Динамический контроль над показателями продуктов перекисидации показал следующее: уровни МДА и ГП на момент клинического выздоровления достоверно снижались по отношению к исходным величинам во всех исследуемых группах. Наилучшая динамика показателей ПОЛ наблюдалась в группе больных ОБ, где концентрация МДА снизилась до средних значений  $0,92 \pm 0,05$  мкМ/л и уровень его максимально приблизился к значению группы контроля. При пневмонии динамика концентрации МДА на момент клинического выздоровления снижалась более замедленно, чем при ОБ, но тем не менее достоверно отличалась от исходных значений (рис. 1).

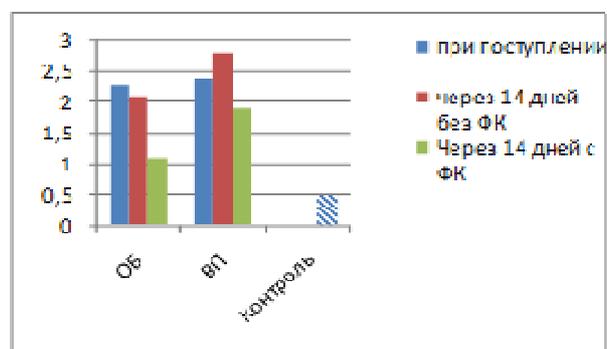


Рис. 1 – Динамика концентрации МДА, мкМ/л в зависимости от вида терапии

Подобная направленность аналогичная положительной динамики МДА отмечалась и при тестировании уровня гидроперекиси. Тем не менее, при внебольничной пневмонии стабилизация показателей ГП происходила также менее выражено, чем при остром бронхите.

Динамика показателей антиоксидантной защиты характеризовались следующим образом. При ОБ суммарная антиокислительная активность составляла  $42,15 \pm 0,3$  % против исходных значений  $37,8 \pm 0,6$  % ( $p < 0,01$ ), при пневмонии –  $34,01 \pm 0,45$  ( $p \leq 0,05$ ) (рис. 2).

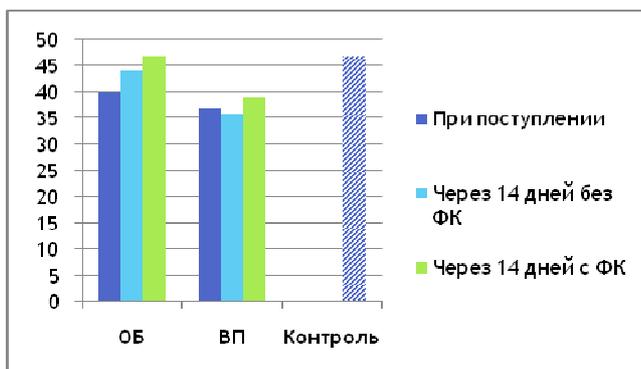


Рис. 2 – Динамика суммарной антиокислительной активности в зависимости от вида терапии (%)

Как мы отмечали выше, в качестве показателей АОЗ нами была изучена также концентрация церулоплазмина (ЦП). Установлено достоверное снижение его показателей в исследуемых группах больных с респираторной патологией. Степень снижения концентрации ЦП зависела от тяжести воспалительного процесса в бронхах и паренхиме легких. К моменту выписки из стационара при нормализации физикальных данных в легких у больных ОБ уровень ЦП при назначении FK в комплексной терапии повышался до  $65,01 \pm 0,50$  мг%. Выявлено определенное своеобразие динамики данного параметра у больных с ВП. В этой группе пациентов концентрация церулоплазмина восстанавливалась более замедленно и к моменту выписки достигала показателей  $64,8 \pm 0,53$  мг% при исходных  $62,11 \pm 0,51$  мг% ( $p < 0,5$ ).

Таким образом, лечебный эффект FK у больных с внебольничной пневмонией характеризуется более замедленными сроками купирования гемостатических показателей, о чем свидетельствует, в частности, значительная депрессия ОАЗ при 14-дневном курсе приема.

В связи с этим по достижению клинической ремиссии дети и в дальнейшем продолжали принимать амбулаторно указанный метаболит цикла Кребса дополнительно в течение 14-16 дней. С целью объективной оценки эффективности FK было проведено повторное обследование 20 детей с рецидивирующими формами бронхита, полной нормализации показателей процессов пероксидации у которых не наблюдалось. Одновременно на тех же сроках, спустя 14-15 дней после выписки из стационара, в сравнительном аспекте было обследовано 17 детей, получавших в стационаре традиционную терапию. Следует подчеркнуть, что дети находились под постоянным клиническим наблюдением и контролем процессов пероксидации. Установлено, что практически у всех детей (90%), получавших полный курс FK, показатели ПОЛ и АОЗ восстановились до нормативных величин, в то время как у не получавших его - лишь у 10 (58,82%) из 17 детей (рис.3).

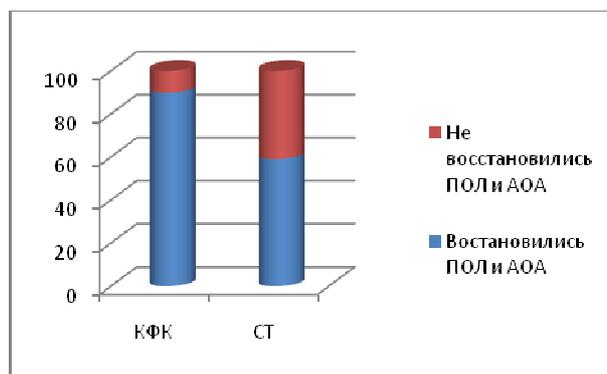


Рис. 3 – Удельный вес больных с восстановленными показателями перекисного окисления липидов в зависимости от вида терапии

## Заключение

Проведенные исследования позволили получить важную информацию об эффективности назначения калия фумаровоуксислого на динамику клинических симптомов, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. Курс терапии FK определяется уровнем поражения респираторного тракта. Если у больных бронхитом он ограничивается 12-14 днями, то у пациентов с пневмонией длительность приема FK следует пролонгировать до 28-30 дней для восстановления равновесия системе ПОЛ - АОЗ. Данный метаболит отвечает всем требованиям доказательной медицины, а именно обладает высокой антиоксидантной активностью, хорошо переносится пациентами, не имеет побочных эффектов, экономически доступен для населения и может быть использован в комплексном лечении стационарных больных и в условиях амбулаторно-поликлинической сети.

## Литература

1. В.К. Таточенко Педиатру на каждый день. Справочник по лекарственной терапии. - М., 2009.-217 с.
2. Ю.Н. Ахметвалеева Характеристика структурно-функциональных свойств клеточных мембран при воспалительных поражениях бронхов у детей и их метаболическая коррекция: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.Н. Ахметвалеева. - Казань, 2007.- 20 с.
3. Г.И. Смирнов Часто болеющие дети – профилактика и реабилитация. - М., 2012.- 247 с.
4. М.А. Ибрагимов, Вестник Казанского технологического университета, 9, 119 – 126 (2012).
5. А. Г. Лиакумович, А. П. Рахматуллина, М. А. Ибрагимов, Н. В. Галкина, Д. Г. Милославский, Вестник Казанского технологического университета, 20, 148 – 154 (2012).