

**Х. М. Вахитов, Н. Н. Симонова, Е. В. Генералова,
Л. Ф. Вахитова, Ж. Р. Ибрагимова, Н. В. Оленев**

ОБМЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ С ПОМОЩЬЮ СОЛЕЙ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ

Ключевые слова: Дети, липидный обмен, перекисное окисление липидов, янтарная кислота.

Исследованы показатели белкового, углеводного и липидного обмена у детей при внебольничных пневмониях и необструктивных бронхитах. Определена динамика их изменений в зависимости от тяжести течения воспалительного процесса и характера проводимой терапии. Показана эффективность включения в комплекс реабилитационных мероприятий солей янтарной кислоты.

Keywords: children, lipid metabolism, lipid peroxidation, succinic acid salts.

The rates of protein, carbohydrate and lipid metabolism were investigated in children at community-acquired pneumonia and non-obstructive bronchitis. Evolution of their changes was detected in dependence of inflammatory process severity and type of prescribed therapy. Efficiency of succinic acid salts inclusion in rehabilitation complex is demonstrated.

Введение

Проблема респираторных заболеваний у детей имеет важное медико-социальное значение, что обусловлено высокой распространенностью данной патологии в детском возрасте, существенным риском формирования хронических форм, необходимостью выбора одновременно эффективных и доступных методов оздоровления. В патогенезе частых заболеваний респираторного тракта ведущее значение принадлежит не только задержке созревания иммунной системы и различным дефектам ее функционального состояния, но и изменениям метаболизма. Исследования последних лет показали всю сложность, многообразие и взаимозависимость патогенетических механизмов легочного воспаления, что обуславливает дальнейший поиск биомаркеров, определяющих развитие базовых реакций иммунного ответа и опосредующих метаболические нарушения. Будучи физиологической составляющей реакции организма на инфекционное воспаление изменения метаболизма в ряде случаев могут носить и патологический характер, приводя к необратимым повреждениям клеточных структур, нарушению работы отдельных органов и систем. В рационализации терапевтических подходов по нормализации метаболизма клеток и энергетики организма приоритетная роль отводится субстратам окисления, использование которых при целом ряде заболеваний положило начало так называемой метаболической коррекции [1]. Разработка данного направления в терапии респираторной патологии у детей представляется крайне актуальной, так как предполагает использование средств природного происхождения, которые являются эффективными и безопасными, а также не создают дополнительной фармакологической нагрузки на организм ребенка, при этом обладают хорошей биодоступностью [2]. Всем вышеуказанным требованиям удовлетворяют естественные метаболиты цикла Кребса, в частности соединения янтарной кислоты (ЯК) [3]. Собственные исследования в этом направлении показали, что достаточно высокую метаболическую активность

препараты ЯК проявляют именно у часто болеющих детей [4]. Обеспечивая энергообмен на клеточном уровне, она является основным энергоносителем живого организма [5]. Мощность системы энергопродукции, использующей янтарную кислоту, в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма. За счет этого обеспечивается широкий диапазон неспецифического лечебного действия соединений ЯК, в основе которого лежит влияние на процессы тканевого метаболизма: клеточное дыхание, ионный транспорт, синтез белков.

Многочисленные исследования показали, что спектр воздействия ЯК на параметры жизнедеятельности живого организма чрезвычайно многообразен. По данным ряда исследований, в том числе собственных, определены антигипоксическое, дезинтоксикационное, антиоксидантное действия сукцинатов [6]. При этом общепризнанно, что основные биологические эффекты сукцината реализуются путем активации энергопродукции дыхательной цепи митохондрий, при котором значительно ускоряется образование АТФ и восстановительных эквивалентов, а также стабилизируется мембранный потенциал, как в митохондриях, так и в клетках в целом [6-8].

Представленные данные, свидетельствующие о наличии уЯК и ее соединений биологической активности с уникальным сочетанием проявлений, явились толчком для проведения исследований по оценке ее эффективности при использовании у детей с патологией органов дыхания - в группе, где традиционные схемы лечения не всегда дают полную и стойкую ремиссию. Немаловажным явилось также и то, что в связи с нарушениями тканевого дыхания при респираторной патологии пристальное внимание уделяется ликвидации тканевой гипоксии, результатом которой является нарушение синтеза АТФ в митохондриях, обеспечения энергетических функций и пластических процессов в организме. Эффективность ЯК в терапии бронхитов и пневмоний оценивалась по клиническим

параметрам, динамике общепринятых показателей лабораторных и инструментальных методов исследования, применяемых для оценки выздоровления больного, а также по изменению уровня показателей липидного обмена, процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиокислительной активности (АОА). Исследования вышеуказанных параметров проводились нами при поступлении больных в стационар, а также по завершении курса приема препарата.

Соли ЯК были синтезированы в Центре разработки эластомеров Казанского государственного технологического университета, в 1998 и 2001 г. соответственно получили статус пищевых добавок на основании экспертизы, проведенной в Головном испытательном центре пищевой продукции при ГУ НИИ Питания РАМН. Соединения ЯК включались в перечень реабилитационных мероприятий (базисную схему) не только на стационарном, но и на амбулаторном этапе лечения. Группу сравнения составили дети, получавшие традиционную схему оздоровления. Нами учитывалось, что усвоению янтарной кислоты способствует ее совместное поступление с другими органическими кислотами (яблочная, лимонная, аскорбиновая), нахождение в виде соли (сукцината) и в форме раствора, поэтому суточная доза давалась в один прием, в обеденное время, с третьим блюдом. Янтарная кислота применялась в чистом виде, без наполнителей. Согласно литературным данным адекватный уровень потребления янтарной кислоты для взрослого составляет 200 мг/день, а верхний допустимый уровень потребления – 500 мг/день. В связи с этим нами разработан и рекомендован дифференцированный подход к назначению солей янтарной кислоты у детей. Доза ЯК подбиралась из расчета 5 мг/кг, варьировала в зависимости от возраста и составляла максимально: для детей 5–7 лет – 80 мг/сутки, 8–12 лет – 100 мг/сутки и 12–15 лет – 120 мг/сутки. Длительность курса применения – 12 – 30 суток, максимальные курсовые дозы для детей 5–7 лет составили 2,4 грамма, 8–12 лет – 3,0 грамма, 12–17 лет – 3,6 грамма.

В базисную терапию больных по показаниям включались антибактериальные препараты с учетом тяжести состояния больного. Кроме того, назначали отхаркивающие (амброксол, бромгексин и др.) и муколитические препараты (ацетилцистеин, мукалтин, калия йодид 1% раствор), при сухом, навязчивом кашле – микстуру от кашля, бронхолитин. По показаниям в терапевтический комплекс включались также антигистаминные препараты (зиртек, фенкарол, тавегил). В терапии больных широко использовались физиотерапевтические методы, такие как общая аэроионизация, электрофорез с раствором хлорида кальция и никотиновой кислоты на область грудной клетки. В комплексе лечения широко использовались массаж грудной клетки и лечебная физкультура.

Сравнительный анализ динамики клинических показателей и субъективных жалоб у больных с традиционной схемой лечения и больных, получавших дополнительно к ней ЯК показал, что в отличие от традиционной схемы лечения наиболее существенный эффект ЯК оказывала на выраженность синдрома

интоксикации: у детей старшего возраста в среднем на 2 дня раньше прекращались жалобы на плохое самочувствие, у 68% детей нормализация температуры тела происходила в более короткие сроки, а к 3–4 дню от начала приема препарата значительно улучшался аппетит, восстанавливалась общая двигательная активность. При бронхитах в 67% случаев в среднем на 2 дня сокращалась по сравнению с контрольной группой продолжительность катарального синдрома. Положительная динамика физикальных данных отмечалась у больных, получавших ЯК, в среднем на 1,5 дня раньше, чем в контроле. Отмечено также более быстрое восстановление до нормы СОЭ по сравнению с контролем. У детей старшего возраста выявлено, что проявления астеновегетативного синдрома в виде быстрой утомляемости и сниженной работоспособности при выписке из стационара фиксировались у 56% пациентов и в ряде случаев сохранялись до 4 недель после купирования физикальных данных. В группе детей, которым проводилась метаболическая коррекция, указанные выше изменения отмечались при выписке из стационара лишь у 27%, причем выраженность симптомов была умеренная или слабая. Нами проведен также анализ катamnестических данных в течение 3–6 месяцев после выписки из стационара у детей, получавших традиционную терапию: 20 (48,8%) больных перенесли ОРЗ, и 6 (14,6%) детей были госпитализированы по поводу очередного эпизода бронхита. Среди детей, получавших ЯК, за тот же период перенесли ОРЗ 7 (27,9%) больных, а по поводу очередного обострения бронхита было госпитализировано только 2 (6,3%) ребенка.

Таким образом, проведенное нами исследование клинической эффективности дополнительного назначения ЯК к традиционной терапии показало значительную положительную динамику в виде сокращения длительности интоксикации, респираторного синдрома, более редкой астенизации.

Представлял интерес анализ результатов специальных лабораторных исследований, используемых в нашей работе, который выявил ряд значительных отличий у детей, получавших дополнительно метаболический комплекс по сравнению с группой на традиционной терапии.

Так в группе детей, больных пневмонией, отмечено достоверное снижение уровня атерогенных фракций липидного спектра крови (холестерина липопротеидов низкой (ХСЛПНП) и очень низкой плотности) после приема ЯК. Наряду с этим отмечен рост холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП) и снижение индекса атерогенности (ИА). Аналогичная динамика ИА отмечена у детей с бронхитами, а также у детей с неосложненным течением респираторной патологии. Снижение уровня ХСЛПНП на фоне назначения ЯК наряду с антиатерогенным эффектом косвенно положительно влияет и на иммунный статус, поскольку подавляет конкурирующее влияние ХСЛПНП с антигенными субстратами за рецепторы на поверхности иммунных клеток.

Вследствие такого влияния функциональная активность лейкоцитов возрастает, что, по-видимому, находит свое отражение в положительной клинической динамике. Эффект возрастания уровня ХСЛПВП следует расценивать как исключительно важный момент, отражающий восстановление одного из ключевых патогномоничных звеньев респираторной патологии - активации транспорта липидов, которое происходит в первую очередь за счет активации метаболических процессов в печени. Наряду с изучением липидного спектра нами проведены исследования перекисного окисления липидов у детей при различных вариантах течения респираторного заболевания, данные параметры избраны с точки зрения взаимовлияния процессов ПОЛ, липидного гомеостаза и мембранодеструктивных процессов. В остром периоде течения пневмонии у детей отмечено существенное повышение одного из конечных продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) до $6,58 \pm 0,13$ мкмоль/литр, против $2,35 \pm 0,21$ мкмоль/литр в контроле ($p < 0,05$). После окончания традиционной терапии данный показатель достоверно не менялся, а у 23% детей даже возрастал. Напротив, по завершению терапии с применением ЯК среднее содержание МДА достоверно снижалось до $5,02 \pm 0,21$ мкмоль/литр. Что касается системы АОА, то у детей всех исследуемых групп на фоне применения ЯК отмечена устойчивая тенденция к росту данного показателя, что отражает рост возможностей организма ребенка противостоять пагубному воздействию гипоксии. Снижение уровня МДА наряду с усилением АОА еще раз подтверждает значительный антиоксидантный эффект метаболической коррекции. У детей, получавших только традиционную схему оздоровления после проведенного курса лечения уровень ИА и АОА достоверных отличий от исходных величин не имел. Отмеченное нами положительное влияние использования ЯК на динамику показателей липидного спектра у детей с бронхо-легочной патологией можно считать обоснованием для более широкого ее использования. Обобщая приведенные данные об эффективности ЯК в качестве метаболического корректора, можно говорить о выраженном стабилизирующем ее влиянии на уровень липидного спектра, процессов липопероксидации,

антиокислительной защиты и белкового обмена, косвенно тестируемого по показателям ЛПВП.

Следует отметить хорошую переносимость ЯК и отсутствие аллергических проявлений при выраженном положительном клиническом эффекте. Современная технология изготовления ЯК обеспечивает их низкую себестоимость и доступность для населения в отличие от других препаратов метаболического ряда. Следует подчеркнуть, что данные препараты можно использовать как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. На основании результатов исследования нами разработаны и внедрены в практическое здравоохранение методические рекомендации «Практическое применение солей янтарной кислоты в педиатрии».

Литература

1. Е. И. Шабельникова, Морфофункциональные характеристики митохондрий лимфоцитов у детей при различных формах недостаточности клеточного энергообмена: автореф. дис. ... канд. мед.наук. М., 2005, 26 с.
2. М. В. Геращенко, Новые технологии медикаментозной профилактики ОРЗ у детей школьного возраста в условиях мегаполиса: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007, 23 с.
3. А. В. Иванова, Г. Ф. Султанова, М. И. Кузьмина, Левокарнитин в лечении и реабилитации новорожденных, перенесших асфиксию, Педиатрическая фармакология, 3, 4, 44-45 (2006);
4. Х. М. Вахитов, Метаболическая коррекция при заболеваниях органов дыхания у детей с использованием солей янтарной кислоты, Практическая медицина, 2, 36-37 (2004);
5. С. К. Хромова, Роль энергетических корректоров в реабилитации подростков с вегетативной дисфункцией, Педиатрическая фармакология, 3, 4, 111-126. (2006);
6. О. И. Пикуза, Практическое применение солей янтарной кислоты в педиатрии, Казань, 2005, 15 с.
7. М.А. Ибрагимов, Вестник Казанского технологического университета, 9, 119 – 126 (2012).
8. А. Г. Лиакумович, А. П. Рахматуллина, М. А. Ибрагимов, Н. В. Галкина, Д. Г. Милославский, Вестник Казанского технологического университета, 20, 148 – 154 (2012).

© **Х. М. Вахитов** – д.м.н., доц. каф. пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета КГМУ; **Н. Н. Симонова** – ст. науч. сотр. центра по разработке эластомеров КНИТУ, nadsim79@yandex.ru; **Е. В. Генералова** - к.м.н., асс. каф. пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней КГМУ; **Л. Ф. Вахитова** – к.м.н., асс. каф. госпитальной педиатрии с курсами поликлинической педиатрии и последипломного образования КГМУ, vkhakim@mail.ru; **Ж. Р. Ибрагимов** – сотр. КГМУ; **Н. В. Оленев** – сотр. КГМУ.