

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 2001г.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 катамнестических 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».