

Введение Заболевания респираторного тракта занимают ведущие место в структуре заболеваний, как у взрослых, так и детей. Это связано с тем, что органы дыхания, являясь одной из систем, непрерывно контактирующих с внешней средой, постоянно испытывают воздействие со стороны многочисленных инфекционных агентов и неблагоприятных экологических факторов, что в конечном итоге может привести к развитию воспалительного процесса. Одной из самых частых нозологических форм поражения дыхательных путей является бронхит, причем в детском возрасте он встречается чаще, особенно у детей раннего возраста. Так в среднем заболеваемость бронхитами у детей по Российской Федерации составляет 100-200 заболеваний на 1000 детей в год, до 1 года - 75 на 1000 детей в год, а в возрасте от 1 до 3 лет - 200 на 1000 детей [1-6]. Бронхит в детском возрасте может иметь как острое, так и рецидивирующее течение, а в достаточно редких случаях, в отличие от взрослых, диагностируется хроническая форма заболевания [7]. В последние годы в связи с ухудшающейся экологической обстановкой в ряде регионов страны, а также снижения показателей здоровья детского населения отмечается рост заболеваемости рецидивирующим бронхитом (РБ). Это не может не вызывать озабоченности у педиатров в связи с риском его трансформации в бронхиальную астму уже в раннем детском возрасте и формирования хронической патологии бронхов в последующем у взрослых. Так распространенность РБ у детей составляет в настоящее время 2,5 на 1000 детей в возрасте 1-15 лет, им болеют 2,3% детей в возрасте до 3 лет, 7,1% дошкольного и 2,6% школьного возраста. Следует отметить, что только у 75-80% детей отмечают спонтанное выздоровление, тогда как у каждого 4-5-го пациента заболевание трансформируется в хронический бронхит или бронхиальную астму [8]. Причинами развития бронхита у детей наиболее часто являются инфекционные агенты: респираторные вирусы (РС-вирусы, вирусы парагриппа, гриппа, аденовирусы и др.) и/или бактериальная инфекция (пневмококки, гемофильная палочка, микоплазмы, хламидии и др.), грибки, паразитарная инвазия. Однако и внешние факторы, приводящие к подавлению естественных механизмов защиты дыхательных путей, также могут способствовать развитию воспалительного процесса в бронхах: физические факторы - сухой и холодный или горячий воздух, радиационные воздействия и др.; химические факторы - ирританты, находящиеся в атмосферном воздухе (аммиак, сероводород, сигаретный дым, диоксид серы и пары хлора, оксиды азота), воздействие повышенной концентрации пыли (бытовой и промышленной), вдыхание паров едких веществ (кислоты, щелочи); аллергены. У детей младших возрастных групп большое значение имеют хронический аспирационный синдром, а также грубые нарушения мукоцилиарного транспорта вследствие врожденной или наследственной патологии, инородных тел [3, 5, 6]. Патогенез развития бронхитов представлен на рис.1. Рис. 1 -

Патогенез бронхита К тому же склонность к рецидивированию воспалительного поражения бронхов у детей связана с целым рядом анатомо-функциональных особенностей бронхолегочной системы, такими как: узость дыхательных путей, мягкость и податливость хрящевого каркаса бронхов, склонность их слизистой оболочки к отеку, медленная скорость движения трахеобронхиального секрета, слабость дыхательных мышц, слабый кашлевой толчок, достаточно низкая возбудимость дыхательного центра [3, 6]. Учитывая все вышесказанное, можно дать определение, что рецидивирующий бронхит - это мультифакторное, экзозависимое заболевание, ведущим патогенетическим звеном которого является рецидивирующее воспаление слизистой бронхиального дерева, обусловленное снижением местных факторов защиты и общей иммунологической резистентности организма. Исходы РБ у детей в последующие возрастные периоды жизни определяются вкладом этих факторов в формирование хронического воспалительного процесса дыхательных путей.[3, 8] Поэтому изучение механизмов формирования РБ, поиск новых эффективных и безопасных средств терапии его у детей представляется актуальным, и этому посвящена представленная работа. Целями проведенного исследования явились поиск новых подходов к ранней диагностике рецидивирующего бронхита, выделение группы риска по хронизации воспалительного процесса в бронхах, разработка оптимальных способов коррекции возникающих при этом метаболических нарушений, оценка эффективности применения калия фумаровокислого в терапевтическом комплексе у больных с РБ. Пациенты и методы Обследовано 156 детей в возрасте от 3 до 14 лет с диагнозами острый (ОБ), острый обструктивный (ООБ) и рецидивирующий бронхит (РБ). В группу сравнения были включены 20 условно здоровых детей (11 девочек и 9 мальчиков) в возрасте 5-14 лет, которые по совокупности анамнестических, клинических и лабораторных данных не имели признаков острых и хронических заболеваний. Пациенты с РБ получали наряду с общепринятой схемой лечения фумаровокислый калий (ФК) в дозе 100-200 мг/сутки в зависимости от возраста в течение 30 дней. Группу контроля составили 20 человек с таким же диагнозом, получавших только базисную терапию. Результаты В ходе исследования анализировались данные анамнеза, объективного обследования, общеклинических анализов, оценивалась концентрация цинка в сыворотке крови методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии и состояние микробицидной функции нейтрофильных гранулоцитов с помощью реактивной люминолзависимой хемилюминесценции в спонтанном (СХЛ) и индуцированном зимозаном (ИХЛ) тестах в начале заболевания и после окончания курса приема фумаровокислого калия (в группе пациентов с РБ). При анализе клинико-анамнестических данных мы учитывали факторы социального анамнеза (тип семьи пациентов, жилищно-бытовые условия, организацию отдыха детей), из медико-биологических факторов наибольшее внимание уделили состоянию

здоровья родителей, течению пренатального периода и раннего детства пациентов (табл.1). Таблица 1 - Характеристика анамнестических данных при различных вариантах бронхита ОБ РБ Тип семьи 70% полная 45% неполная Жилищные условия 95% удовлетворительные 25% неудовлетворительные Благоустроенность жилого помещения благоприятные условия 10% неблагоприятные Досуг ребенка ежедневные прогулки адекватная физическая нагрузка у 10% Раннее начало посещения детсада 10% 45% Наследственный анамнез Неотягощен Отягощен у 25% по бронхолегочной патологии Беременность и роды, течение Благоприятное 66% Неблагоприятное у 73% Физическое развитие нормальное 20% задержка внутриутробного развития Течение раннего неонатального периода без патологии 80% 50% - пограничные состояния, перинатальная патология ЦНС Грудное вскармливание 60% до года и более до 3-6мес >50%, неадаптированное искусственное у 18% детей и/или неправильное раннее введение прикорма Первое ОРЗ 8-12мес. (ринит, фарингит) До 3мес. - 40%, до 6мес - 85% (бронхит, пневмонии 45%) Пищевая аллергия 28% 61% Наиболее существенно выделялась группа детей с рецидивирующим бронхитом. Именно у них отрицательные социальные и медико-биологические факторы в сочетании с ранней социализацией регистрировались в 2 раза чаще, чем у детей с острым течением бронхита. Далее нами были исследованы показатели сывороточного цинка в зависимости от формы и фазы бронхита у детей. Так в остром периоде заболевания на фоне снижения сывороточного цинка во всех группах, минимальные уровни микроэлемента регистрировались у больных с ООБ и особенно РБ - соответственно $12,59 \pm 0,49$ мкмоль/л ($p0,05$) и $11,61 \pm 0,27$ мкмоль/л ($p0,001$). По мнению ряда исследователей, подобное снижение содержания цинка в сыворотке крови в острую фазу заболевания обусловлено его потреблением в иммунных реакциях и при пролиферации патогенов. По нашим данным, степень изменения исследуемого показателя у наблюдаемых нами больных зависела от формы воспалительного поражения бронхов и была более значимой в тех случаях, когда бронхит принимал рецидивирующее течение. В период реконвалесценции только при остром бронхите наблюдалось восстановление цинка в сыворотке крови до $14,44 \pm 0,50$ мкмоль/л, что практически соответствует группе сравнения ($15,15 \pm 0,37$ мкмоль/л) (рис. 2). Рис. 2 - Уровень сывороточного цинка при различных вариантах бронхита у детей. Полученные данные, по-видимому, можно объяснить тем, что у детей с ОБ после элиминации возбудителя происходило восстановление нормального исходного уровня цинка в сыворотке крови за счет эндогенных запасов и поступления его с пищей. Однако у пациентов с другими клиническими формами бронхита, как отмечалось выше, динамика показателей сывороточного цинка была противоположной. Это могло стать результатом, как исходно малых депо цинка, а что касается больных с РБ, наличием уже имевшегося латентного дефицита микроэлемента. Таким образом,

каждый последующий эпизод респираторной инфекции вызывает, вероятно, еще большее снижения концентрации цинка, замыкая порочный круг «дефицит цинка снижение иммунитета - рецидивирование воспаления в бронхах». Одним из аспектов нашего исследования было изучение такого важного компонента неспецифической защиты как нейтрофильные гранулоциты. Важной характеристикой их функционального состояния являются показатели биоцидности, которые были проанализированы нами по тесту реактивной люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ). Показатели спонтанной ХЛ (СХЛ) у детей с бронхитами в остром периоде заболевания были существенно повышены по сравнению с условно здоровыми детьми. При клиническом выздоровлении уровень СХЛ во всех группах снижался более чем в 2 раза и существенно не отличался от группы условно здоровых детей. Наибольший интерес представляли результаты исследования показателей индуцированной люминолзависимой хемилюминесценции (ИХЛ), которые четко зависели от формы бронхита. При ОБ уровень ИХЛ независимо от фазы заболевания практически не изменялся по отношению к нормативным величинам ($137,72 \pm 22,28$ имп/мин/1000ПМНЛ). При ООБ в острую фазу заболевания регистрировалась значительная активация индуцированной ХЛ до $209,03 \pm 7,8$ имп/мин/100ПМНЛ, с последующей нормализацией при клиническом выздоровлении до нормы ($133,1 \pm 21,3$ имп/мин/1000ПМНЛ). У больных с РБ наработка активных форм кислорода в индуцированном тесте хемилюминесценции носила менее выраженный характер, и показатели ее в период разгара заболевания составляли $107,26 \pm 27,48$ имп/мин/1000ПМНЛ, а при выписки из стационара обращала на себя внимание еще более значительная депрессия ИХЛ до $66,59 \pm 9,6$ имп/мин/100ПМНЛ (рис. 3). Рис. 3 - Показатели индуцированной хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов при бронхитах. Подобная динамика ИХЛ у больных РБ может быть расценена как снижение потенциальных ресурсов биоцидности нейтрофильных гранулоцитов, иными словами адаптационных резервов. Традиционная медикаментозная терапия бронхитов у детей включает этиотропную (противовирусные и антибактериальные препараты), патогенетическую (противовоспалительные препараты, по показаниям бронхолитики) и симптоматическую терапию (терапия кашля, жаропонижающие, фитотерапия и др.) [9, 10-12]. С целью коррекции метаболических нарушений, возникающих в большей степени у больных с рецидивирующим течением бронхита, нами был применен калий фумаровоокислый у 32 пациентов. Обоснованием выбора его для проведения метаболической коррекции стали сведения об антиоксидантном, антигипоксанта, дезинтоксикационном эффектах действия, отсутствии выраженных побочных и аллергических реакций при применении. Кроме того, являясь природным метаболитом, калий фумаровоокислый способствует усилению центрального звена внутриклеточной энергетики, что

интенсифицирует образование АТФ и восстановительных эквивалентов, стабилизируется мембранный потенциал. Группу контроля составил 41 ребенок с РБ, получавший только общепринятую терапию. Анализ результатов применения калиевой соли фумаровой кислоты на фоне приема курсовой дозы выявил положительное влияние его на клинические параметры больных и показатели сывороточного цинка и реактивной ХЛ (рис.4 и табл.2.) Рис. 4 - Длительность клинической симптоматики у больных с традиционной терапией и при применении фумаровокислого калия Таблица 2 - Показатели сывороточного цинка и ХЛ в динамике у пациентов при применении калия фумаровокислого и на фоне традиционной терапии С фумарово-кислым калием (ФК), n=32 Традиционная терапия (ТТ), n=41

Показатель	ТТ (n=41)	ФК (n=32)
Сывороточный цинк при поступлении в стационар, мкмоль/л	11,61±0,27	11,61±0,27
Сывороточный цинк после лечения, мкмоль/л	9,72±0,32	12,82±0,40 **
СХЛ, имп/мин при поступлении в стационар	1496,58±72,30	1496,58±72,30
СХЛ имп/мин после лечения	611,35±71,8	653,47±45,16
ИХЛ, имп/мин/1000ПМНЛ при поступлении в стационар	107,26±27,48	107,26±27,48
ИХЛ имп/мин/1000ПМНЛ после лечения	104,52±22,24 **	66,59±9,6

*p<0,05 статистически достоверно по сравнению с контрольной группой **p<0,001 статистически достоверно по сравнению с контрольной группой Как видно из табл. 2, по завершении курса приема калия фумаровокислого, показатели сывороточного цинка у больных РБ достигали в среднем 12,82±0,40 мкмоль/л и существенно превышали таковые в группе с традиционной терапией (9,72±0,32 мкмоль/л). Следует подчеркнуть при этом, что прием калия фумаровокислого способствовал повышению сывороточного цинка, причем у 37% детей его уровень превышал исходный, что не наблюдалось у пациентов с традиционной терапией. Подобный положительный эффект объясняется, по нашему мнению, более экономичным расходом эндогенных запасов цинка в специфических и неспецифических иммунных реакциях за счет улучшения энергетического статуса клетки и обеспечения функциональной сохранности митохондрий. Побочных эффектов и аллергических реакций при использовании нами не выявлено. Таким образом, описанные выше положительные эффекты калия фумаровокислого на клинико-лабораторные показатели РБ обосновывают включение его в комплекс лечебных мероприятий у детей с рецидивирующим бронхитом как средства метаболической коррекции и энергетической дотации клеток, что позволяет добиться скорейшей нормализации клинических и лабораторных показателей, а в последующем в катамнезе - уменьшения частоты обострения РБ.