

М.В.Козлов¹, В.К.Козлов¹, О.А.Лебедько^{1,2}, Н.В.Морозова^{1,2}**ПРИМЕНЕНИЕ ЭХИНОХРОМА А В ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ ТЕРАПИИ
ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ
С ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ**¹*Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания
Сибирского отделения РАМН – НИИ охраны материнства и детства,*²*ГОУ ВПО Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России,
Хабаровск***РЕЗЮМЕ**

Проведена оценка эффективности применения эхинохрома А при хронических воспалительных заболеваниях легких в стадии ремиссии у детей с пороками развития респираторной системы. Показано выраженное стимулирующее действие эхинохрома А на активность антиоксидантной антирадикальной защиты организма. Установлено, что применение эхинохрома А уменьшает количество рецидивов заболевания, снижая при этом тяжесть обострения и сокращая длительность госпитализации.

Ключевые слова: дети, легкие, воспаление, противорецидивная терапия, свободнорадикальное окисление.

SUMMARYM.V.Kozlov, V.K.Kozlov, O.A.Lebed'ko,
N.V.Morozova**APPLICATION OF ECHINOCHROME A IN
PROTECTIVE THERAPY IN CHILDREN WITH
CHRONIC INFLAMMATORY LUNG DISEASES
AND WITH RESPIRATORY SYSTEM DEFECTS**

The effectiveness of echinochrome A application in children with chronic inflammatory lung diseases and respiratory system defects during remission was evaluated. It is found out that echinochrome A increased antioxidant antiradical activity of the organism. It is established that application of echinochrome A decreases the amount of diseases relapses, reducing the severity of the exacerbation and the duration of hospitalization.

Key word: children, lungs, inflammation, preventive therapy, free radicals oxidation.

Болезни органов дыхания являются серьезной медико-социальной проблемой, что определяется их значимостью в уровне детской заболеваемости, младенческой смертности, инвалидизации больных. По данным многочисленных исследований отмечается неуклонный рост числа детей и подростков с хроническими воспалительными заболеваниями легких (ХВЗЛ), трудно поддающихся лечению и склонных к рецидивированию [1]. Несмотря на определенные достижения в области фармакотерапии ХВЗЛ, продолжается активный поиск средств противорецидивной терапии.

Ранее нами было показано, что рецидивирующий

бронхолегочный воспалительный процесс наиболее тяжело протекает на фоне пороков развития респираторной системы [10]. Кроме того, в наших предыдущих исследованиях установлено, что в стадии ремиссии у детей с ХВЗЛ, сочетанных с пороками развития легких, имеют место выраженные изменения биогенеза активных метаболитов кислорода на разных уровнях системной организации. Выявлено нарушение оксидативного метаболизма гранулоцитов (снижение функционального резерва на фоне гиперпродукции супероксид-анион и гидроксил-радикалов), развитие оксидативного стресса на мембранно-клеточном, органном, организменном уровнях [2, 3, 6]. Известно, что в качестве универсальных мессенджеров дериваты кислорода регулируют клеточный и гуморальный иммуногенез, активируют редокс-чувствительные факторы транскрипции и стресс-киназы, являются триггерами воспалительных процессов [13, 14, 15]. Поэтому нарушение редокс-регуляции безусловно играет значимую роль и в течении бронхолегочного воспалительного процесса. Все указанное выше свидетельствует о необходимости включения в противорецидивную терапию у детей с ХВЗЛ средств, влияющих на процессинг/детоксикацию активных метаболитов кислорода и восстанавливающих редокс-баланс.

Эхинохром А (2,3,5,7,8-пентагидрокси-6-этилнафталиндион-1,4) является хиноидным пигментом панцирей морских ежей *Strongylocentrotus intermedius* и *Strongylocentrotus nudus*. У эхинохрома А установлено наличие выраженных антиоксидантных антирадикальных свойств, на основе которых реализуются его противовоспалительный, антимикробный и противовирусный, иммуномодулирующий эффекты [7, 8, 9]. Протективное действие эхинохрома А в значительной степени обусловлено его относительно высокой растворимостью в воде (~1 mM) по сравнению с другими липидорастворимыми антиоксидантами. Это создает возможность для эффективного перехвата водорастворимых ион-радикалов, в частности супероксид-анион радикала и пероксильных радикалов. Кроме того, эхинохром А путем хелатирования ионов Fe^{2+} снижает концентрацию инициатора окисления [11, 12]. Эти свойства эхинохрома А послужили основой для разработки лекарственного препарата «Гистохром» (Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН, Россия), который находит широкое применение в кардиологии, неврологии и офтальмологии [7, 8, 9].

В последнем случае препарат продемонстрировал высокую эффективность, в т.ч. в виде монотерапии, при лечении детей в возрасте от 1 месяца до 14 лет с воспалительными заболеваниями и гемофтальмами различного генеза [4].

В условиях Дальнего Востока, известного своим экологическим неблагополучием, ситуацию с постоянно увеличивающимся числом детей с пороками развития легких следует оценивать и как проявление экологически обусловленных эмбриопатий [10]. Ранее, на экспериментальной модели экотопологии – отсроченного внешнесредового дизэмбриогенетического эффекта свинца, мы установили ведущую роль свободнорадикальных механизмов в патогенезе деструктивных изменений органов дыхания. Применение эхинохрома А предотвратило развитие свободнорадикальных и структурных нарушений в легких экспериментальных животных [5]. Учитывая экспериментальные данные и результаты наших клинических исследований о свободнорадикальных механизмах прогрессивного течения ХВЗЛ у детей с пороками развития легких, мы сочли патогенетически целесообразным применение эхинохрома А в качестве средства противорецидивной терапии у данной категории пациентов.

Цель настоящей работы заключалась в оценке влияния эхинохрома А на процессы свободнорадикального окисления и некоторые показатели клинической эффективности у детей с ХВЗЛ, сочетанных с пороками развития респираторной системы.

Материалы и методы исследования

На базе клиники Хабаровского филиала ДНЦ ФПД СО РАМН – НИИ охраны материнства и детства про-

ведено исследование, в которое были включены 17 пациентов в возрасте от 7 до 12 лет с хроническими воспалительными заболеваниями легких в периоде ремиссии. Контрольную группу составили 12 детей I и II групп здоровья. Опытная и контрольная группы были сопоставимы по возрастно-половому составу. Диагноз ХВЗЛ установлен на основании комплексного клинического обследования по дифференциально-диагностическому алгоритму, включающему трансторакальную биопсию с морфологическим исследованием биоптатов легких. В 100% подтвержден порок развития легких (гипо- и дисплазия легких). Пациенты ежедневно в течение 5 дней получали эхинохром А в виде 0,02% раствора гистохрома для инъекций, который им вводили внутримышечно по 0,5 мл. Забор крови проводили трижды: до применения препарата, после применения эхинохрома А (через сутки от последней инъекции) и в отдаленные сроки после указанной терапии препаратом (через 4-5 недель от последней инъекции).

На проведение исследования было получено разрешение этического комитета Хабаровского филиала ДНЦ ФПД СО РАМН – НИИ охраны материнства и детства. Родители всех пациентов дали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Оценка клинической эффективности препарата проводилась путем динамического наблюдения за пациентами в течение 1 года после проведения курса лечения эхинохромом А. Полученные данные сравнивали с кагмнезом наблюдения за теми же пациентами в течение года, предшествовавшего лечению. Эффективность проводимой терапии оценивали по динамике показателей, выраженных в балльной системе (табл. 1).

Таблица 1

Показатели оценки течения рецидивирующего бронхолегочного воспалительного процесса

Показатель	Значение
Тяжесть состояния при поступлении (к _т)	Удовлетворительное (к _{т1}) – 1 балл Средней тяжести (к _{т2}) – 2 балла
Длительность госпитализации (кд)	Средняя длительность лечения/16*

Примечание: 16* – средняя длительность лечения пациентов в клинике НИИ охраны материнства и детства.

Балльная система позволяет проследить динамику процесса и дать оценку эффективности терапии в интегральных показателях (К):

$$K = \frac{k_{t1} \times n_{t1}}{n} + \frac{k_{t2} \times n_{t2}}{n} \times k_d,$$

где: n – общее количество наблюдаемых пациентов, n_{t1} – количество случаев госпитализации в удовлетворительном состоянии, n_{t2} – количество случаев госпитализации в состоянии средней тяжести.

С помощью хемилюминесцентного анализа оценивали свободнорадикальный статус сыворотки крови по методикам, описанным нами ранее [5]. Определяли

следующие показатели (в отн. ед.): Ssp (интенсивность свободнорадикального окисления), h (содержание гидроперекисей липидов), Sind-1 (скорость накопления перекисных радикалов), Н (величину, обратную перекисной резистентности), Sind-2 (величину, обратную активности антиоксидантной антирадикальной защиты). Интенсивность хемилюминесценции (ХМЛ), измеренную в милливольтгах (Мв), рассчитывали на 1 мл биосубстрата, выражали в относительных единицах. Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по критерию Стьюдента (t).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ хемилюминограмм сыворотки крови детей с ХВЗЛ в стадии ремиссии свидетельствовал о том, что все исследуемые параметры свободнорадикального статуса сыворотки достоверно превышали контроль-

ные значения. Показатель Ssp был увеличен в 2,7 раза, параметры h – в 2,9 раза, показатель Sind-1 – в 2,8 раза. Активность антиоксидантной антирадикальной защиты и перекисная резистентность были снижены, о чем свидетельствовало увеличение соответствующих параметров: Sind-2 в 2,5 раза и H – в 3,1 раза (табл. 2).

Таблица 2

Параметры хемилюминесценции сыворотки крови у детей с ХВЗЛ, сочетанных с пороками развития респираторной системы, до и после применения эхинохрома А (M±m)

Ssp	h	Sind-1	H	Sind-2
Контрольная группа				
0,047×0,003	0,055×0,004	0,104×0,007	0,131×0,007	0,180×0,010
Больные ХВЗЛ до лечения				
0,127×0,005*	0,161×0,008*	0,297×0,008*	0,410×0,010*	0,451×0,016*
Больные ХВЗЛ после лечения				
0,087×0,005***	0,096×0,008***	0,182×0,010***	0,221×0,009***	0,290×0,008***
Больные ХВЗЛ в отдаленные сроки после лечения				
0,075×0,005***	0,088×0,006***	0,170×0,009***	0,215×0,008***	0,282×0,006***

Примечание: * – различия показателей достоверны по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$); ** – по отношению к исходным значениям до лечения ($p < 0,05$).

Таким образом, у детей с ХВЗЛ, сочетанными с пороками развития респираторной системы, даже в стадии ремиссии интенсивность свободнорадикального окисления, отражающая молекулярно-клеточный уровень воспаления, остается на высоком уровне. Подобное состояние процессов свободнорадикального окисления указывает на необходимость использования антиоксидантных препаратов в противорецидивной терапии воспалительного процесса у детей с пороками развития легких.

После терапии эхинохромом А величины всех исследуемых показателей хемилюминесценции сыворотки крови хотя и сохраняли статистически значимые отличия от контрольных, но при этом достоверно снижались в сравнении с аналогичными исходными показателями до лечения. Так, уровни Sind-2 и H снизились в 1,6 и 1,9 раз, соответственно, что свидетельствует о повышении активности антиоксидантной антиради-

кальной защиты и перекисной резистентности. На этом фоне интенсивность свободнорадикальных процессов (Ssp) снизилась в 1,5 раза, концентрация гидроперекисей липидов (h) – в 1,7 раза, скорость образования перекисных радикалов (Sind-1) – в 1,6 раза (табл. 2).

Хемилюминесцентный анализ сыворотки крови, проведенный в отдаленные сроки после применения эхинохрома А, продемонстрировал устойчивость последствий корригирующего эффекта препарата. Так, даже через 4-5 недель после терапии все показатели системного свободнорадикального статуса не имели достоверных отличий от аналогичных, зарегистрированных в ранние сроки после лечения (табл. 2).

Выполнена клиническая оценка влияния эхинохрома А на течение рецидивирующего воспалительного бронхолегочного процесса (табл. 3).

Таблица 3

Оценка течения рецидивирующего воспалительного бронхолегочного процесса у детей до и после терапии эхинохромом А (в баллах)

Показатели	До лечения	После лечения
Количество обострений в течение 1 года – всего	18	4
Госпитализировано больных в состоянии средней тяжести	8	0
Госпитализировано больных в удовлетворительном состоянии	10	4
Средняя длительность лечения, дней	18,3	16,1
Интегральный показатель (К)	1,1	0,14

Анализ клинической эффективности показал, что использование эхинохрома А в противорецидивной терапии детей с ХВЗЛ, сочетанных с пороками развития легких, приводит к уменьшению количества случаев обострения заболевания, снижает тяжесть обострения, сокращает длительность госпитализации (табл. 3). Особо следует отметить динамику снижения после применения эхинохрома А интегрального показателя (К) – в 7,9 раза. Побочных действий и осложнений терапии эхинохромом А зарегистрировано не было.

ВЫВОДЫ

1. Применение эхинохрома А у детей с ХВЗЛ в стадии ремиссии, сочетанных с пороками развития легких, повышает антиоксидантную антирадикальную защиту организма и корригирует нарушения системного свободнорадикального статуса.

2. Назначение эхинохрома А в качестве средства противорецидивной терапии у детей с ХВЗЛ, сочетанных с пороками развития легких, приводит к уменьшению количества рецидивов заболевания, снижая при этом тяжесть обострения и сокращая длительность госпитализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аргамонов Р.Г. Куда исчезла хроническая пневмония у детей? // Педиатрия. 2010. Т.89, № 4. С.148–150.
2. Гусева О.Е., Лебедько О.А., Козлов В.К. Особенности биогенеза свободных радикалов у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких на фоне дефектов органогенеза респираторной системы // Дальневост. мед. журн. 2009. №2. С.64–66.
3. Гусева О.Е., Лебедько О.А., Козлов В.К. Возрастные особенности хемилюминесценции цельной крови у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких на фоне дефектов органогенеза респираторной системы // Дальневост. мед. журн. 2009. №4. С.74–77.
4. Гусева М.Р., Бесланеева М.Б. Клиническое обоснование эффективности применения антиоксидантного отечественного препарата «гистохром» // Вестн. офтальмол. 2010. №3. С.37–40.
5. Клинико-экспериментальное обоснование при-

менения эхинохрома А для коррекции и профилактики структурно-метаболических нарушений в системе органов дыхания на ранних этапах онтогенеза / Козлов В.К. [и др.] // Дальневост. мед. журн. 2009. №2. С.61–63.

6. Лебедько О.А., Гусева О.Е., Козлов В.К. Нарушения оксидативного метаболизма при хронических бронхобструктивных заболеваниях легких у детей // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2007. Вып.27. С.12–13.

7. Мищенко Н.П., Федорев С.А., Багирова В.Л. Новый оригинальный отечественный препарат гистохром // Хим.-фармацевт. журн. 2003. Т.37, №1. С.49–53.

8. Мищенко Н.П., Федорев С.А., Догадова Л.П. Препарат гистохром для офтальмологии // Вестник ДВО РАН. 2004. №3. С.111–119.

9. Поиск веществ для лечения геморрагического инсульта. Использование магнитно-резонансной томографии в оценке эффективности гистохрома / Стоник В.А. [и др.] // Доклады Академии наук. 2005. Т.405, №5. С.696–698.

10. Этиопатогенетические и клинические особенности формирования хронических обструктивных болезней легких у детей Приамурья / Козлов В.К. [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2007. Вып.24. С.11–12.

11. Lebedev A.V., Ivanova M.V., Levitsky D.O. Echinochrome, a naturally occurring iron chelator and free radical scavenger in artificial and natural membrane systems // Life Sci. 2005. Vol.76, №8. P.863–875.

12. Lebedev A.V., Ivanova M.V., Levitsky D.O. Iron chelators and free radical scavengers in naturally occurring polyhydroxylated 1,4-naphthoquinones // Hemoglobin. 2008. Vol.32, №1. P.165–179.

13. Linking JNK signaling to NF-kappaB: a key to survival / Papa S [et al.] // J. Cell. Sci. 2004. Vol.117, Pt.22. P.5197–5208.

14. Rada B., Leto T.L. Oxidative innate immune defenses by Nox/Duox family NADPH oxidases // Contrib. Microbiol. 2008. Vol.15. P.164–187.

15. Tsukahara H. Current status of redox markers in immunological and inflammatory diseases // Rinsho Byori. 2005. Vol.53, №8. P.759–767.

Поступила 31.01.2011

*Максим Владимирович Козлов, главный врач клиники Хабаровского филиала
ДНЦ ФПД СО РАМН-НИИ ОМУД,
680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49;
Maxim V. Kozlov,
49 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022;
E-mail: k_m_v@mail.ru*