

## Литература

5. Баранов А.А., Ильин А.Г. Актуальные проблемы сохранения и укрепления здоровья детей в Российской Федерации // Рос. педиат. журн. – 2011. – № 4. – С. 7–12.
6. Захаров С.В., Иванова Е.И., Сакевич В.И. Репродуктивное поведение и здоровье подростков в России. Аналитический обзор. – М.: Центр демографии и экологии человека, Инст-т народохоз. прогнозирования РАН, 2000. – 63 с.
7. Зурабов М.Ю. Здоровье детей России как приоритетная задача национальной политики // Сборник матер. XIV (LXXYII) сессии общего собрания Рос. академии мед. наук, посвященной 60-летию Академии мед. наук, М., 9-11 дек. 2004 г. – М., 2005. – С. 8–16.
8. Лощенко М.А., Учакина Р.В., Козлов В.К. Репродуктивное здоровье подростков с хронической почечной патологией // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 81–83.
9. Рахматулина М.Р., Нечаева И.А. Анализ деятельности центров профилактики и контроля ИППП для детей и подростков за 2005–2006 гг. // Венеролог. – 2007. – № 1. – С. 18–26.
10. Саввина Н.В. Механизм реализации сохранения и укрепления здоровья детей школьного возраста: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2006. – 48 с.

**Координаты для связи с авторами:** Лощенко Мария Александровна – аспирант, младший научный сотрудник НИИ охраны материнства и детства, тел. +7-909-871-98-92, e-mail: m.lo85@mail.ru; Учакина Раиса Владимировна – д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник НИИ охраны материнства и детства, тел. 8-(4212)-980-591, e-mail: iomid@yandex.ru; Евсеева Галина Петровна – д-р мед. наук, ученый секретарь, ведущий научный сотрудник НИИ охраны материнства и детства, e-mail: iomid@yandex.ru; Козлов Владимир Кириллович – д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки, член-корр. РАМН, директор НИИ охраны материнства и детства, e-mail: iomid@yandex.ru.



УДК 616.839-053.6-07-08:612.015.3: 615.7

Е.В. Ракицкая<sup>1,2</sup>, В.К. Козлов<sup>2</sup>, О.А. Лебедко<sup>2</sup>, Р.В. Учакина<sup>2</sup>

## ГИСТОХРОМ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ

<sup>1</sup>Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru;

<sup>2</sup>Институт охраны материнства и детства СО РАМН, 680022, ул. Воронежская 49, кор. 1, тел. 8-(4212)-98-05-91, г. Хабаровск

### Резюме

Предложен способ лечения дисфункции вегетативной нервной системы у подростков препаратом Эхипохром-А (пентагидроксиэтилнафтохинон), его лекарственной водорастворимой формой «Гистохром». Результаты исследования показали выраженный терапевтический эффект «Гистохрома», основанный на нивелировании патогенетически значимых изменений гомеостаза, возникающих при вегетативных нарушениях. Использование хемилюминесцентного анализа продемонстрировало, что включение в схему лечения препарата «Гистохром» позволяет более эффективно активировать эндогенные системы антиоксидантной антирадикальной защиты и провести коррекцию нарушений системного свободнорадикального статуса при СВД. Полученные эффекты повышают качество жизни подростков с СВД, оптимизируют сроки достижения клинико-лабораторной ремиссии, снижают риск прогрессирования заболевания у пациентов с СВД.

**Ключевые слова:** подростки, дисфункция вегетативной нервной системы, оксидативный стресс, Гистохром, лечение.

E.V. Rakitskaya<sup>1,2</sup>, V.K. Kozlov<sup>2</sup>, O.A. Lebedko<sup>2</sup>, R.V. Uchakina<sup>2</sup>

## HYSTOCHROM IN A COMPLEX THERAPY OF ADOLESCENTS WITH VEGETATIVE DYSFUNCTION SYNDROME

<sup>1</sup>Far Eastern State Medical University;

<sup>2</sup>Mother and child care institute SB RAMS, Khabarovsk

## Summary

The method of adolescents' vegetative dysfunction syndrome treatment by Ehinohrom-A or its medical water-soluble form Hystochrom- has been offered. The results of the research showed a pronounced therapeutic effect of Hystochrom based on leveling of pathogenetically significant changes in homeostasis resulting in autonomic disorders. Applying the chemiluminescence's analysis demonstrated that Hystochrom allows to activate endogenous systems of antioxidant antiradical defense in a more effective way correcting the violations of free radical vegetative dysfunction syndrome status. These effects improve the quality of life of adolescents with VDS, optimize the terms of clinical and laboratory remission achievement, reduce the risk of disease progression in patients with VDS.

*Key words:* adolescents, vegetative system dysfunction, oxidative stress, therapy.

Вегетативные расстройства – наиболее распространенные неинфекционные патологические состояния у детей и подростков [2, 5]. Вопросы изучения этиологии, патогенеза, совершенствования методов лечения СВД занимают одно из центральных мест в педиатрии, в связи с учащением осложненных форм заболевания, сопровождающихся артериальной гипертензией, патологической активацией и дисбалансом эндокринной системы, вторичными нарушениями углеводного и иуринового обмена, способствующих развитию хронических кардиоваскулярных и эндокринных заболеваний [5, 6, 10].

В настоящее время патогенез многих заболеваний рассматривается с позиций мембранной патологии. Дисбаланс процессов генерации и детоксикации свободных радикалов признан универсальным фактором повреждения на клеточном и организменном уровнях. Оксидативный стресс является патогенетической основой изменения клеточного метаболизма, нарушений функционирования мембраносвязанных ферментов и проницаемости клеточных мембран, оказывает цитотоксические эффекты [1, 4, 11, 12, 14]. Оксидативный стресс не только уменьшает эндотелийзависимую вазодилатацию, способствует развитию стойкой гипертензии, но и значительно снижает активность специфических ангио- и нейропротекторных препаратов, существенно затрудняя терапию [3, 6, 11, 14]. Это определяет актуальность поиска новых эффективных средств антиоксидантной антирадикальной защиты и коррекции нарушений системного свободнорадикального статуса при различных заболеваниях.

*Цель исследования* – оценить эффективность применения препарата «Гистохром» в комплексном лечении дисфункции вегетативной нервной системы у подростков.

### Материалы и методы

Проведено комплексное обследование 230 подростков с дисфункцией вегетативной нервной системы, диагностированной на основании унифицированной методики [3, 5]. Дизайн исследования одобрен решением этического комитета НИИ Охраны материнства и детства, получено добровольное информированное согласие пациентов и родителей. Динамика клинических симптомов и параклинических данных оценивалась на момент госпитализации и после завершения терапии, в группах подростков, репрезентативных по полу и возрасту. Средний возраст обследованных составил  $13,5 \pm 2,5$  лет. Контрольная 1-я группа (20 детей) – получала традиционную медикаментозную терапию (нейроветотропные препараты – беллатаминал, грандаксин, пустырник-магне В6, кавинтон). 2-я группа (20 человек) – в комплексе с указанной терапией получала

инъекции препарата «Гистохром» 0,02 % 2,0 мл в/м 1 раз в сутки, через день, 5 инъекций на курс. Использованный в исследовании препарат «Гистохром» внесен в Реестр лекарственных средств, разрешенных к применению в Российской Федерации. В многочисленных исследованиях показана его высокая антиоксидантная антирадикальная активность, реализующаяся цитопротекторными, противовоспалительными, мембраностабилизирующим и эффектами.

Побочных и токсических влияний препарата не установлено [7, 9]. Ранее в лечении СВД не применялся.

Оценка качества жизни (КЖ) подростков с СВД проведена с использованием стандартной методики анкетирования SF36 (ped).

Биогенез свободных радикалов в крови изучался с использованием метода хемилуминесценции (ХМЛ). Алгоритм ХМЛ включал определение Ssp (интенсивность свободнорадикального окисления), h (содержание гидроперекисей липидов), Sind-1 (скорость накопления перекисных радикалов), H (величину, обратную перекисной резистентности), Sind-2 (величину, обратную активности антиоксидантной антирадикальной защиты). Интенсивность хемилуминесценции (ХМЛ), измеренную в милливольтгах, рассчитывали на 1 мл биосубстрата, выражали в относительных единицах [8].

Статистическая обработка результатов исследования проведена с применением пакета Statistica for Windows Release 7.0. Исследование взаимосвязи определяемых признаков проводилось корреляционным анализом с вычислением парного коэффициента корреляции  $r_{ij}$  Пирсона.

### Результаты и обсуждение

Проведенное исследование установило, что течение СВД в подростковом периоде сопровождается декомпенсированной активацией свободнорадикального окисления на фоне угнетения систем антиоксидантной антирадикальной защиты со снижением буферной емкости системы детоксикации ЛКМ (табл. 1). Скорость образования перекисных радикалов (Sind1) превышает показатель в контроле в 2,7-3,1 раза. Усиление процесса активных кислородных метаболитов сопровождается угнетением антиоксидантной антирадикальной системы защиты, о чем свидетельствовали повышенные в 1,4 раза значения соответствующих показателей Sind2, снижение в 1,8 раза перекисной резистентности (h2) исследуемых субстратов. Наиболее значимые изменения выявлены в группах подростков СВД, с гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью: S sp 0,206 и 0,014; Sind1 0,4.3910,025; hi 0,242 + 0,012 Sind2 0,33 H 0,015, h 2 0,300 f 0,027 (во всех случаях  $p < 0,005$ ). При исследовании структуры значимых корреляций величин ХМЛ выявлено наличие сильных

прямых корреляций показателей свободнорадикального статуса с выраженностью клинических синдромов ( $r_{ij}=0,73$ ;  $p<0,005$ ) и уровнем качества жизни пациентов (КЖ) ( $r_{ij}=0,82$ ;  $p<0,003$ ).

Таблица 1

Параметры хемилуминесценции (в отн. ед.) сыворотки крови у детей с СВД на фоне применения Гистохрома ( $M\pm m$ )

Показатель	Здоровые подростки (n=20)	1-я группа, стандартная терапия (n=20)		2-я группа, стандартная терапия + «Гистохром» (n=20)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Ssp	0,062 ± 0,03	0,217 ± 0,012*	0,172 ± 0,006	0,210 ± 0,015	0,135 ± 0,006
h	0,076 ± 0,03	0,460 ± 0,012*	0,340 ± 0,013	0,225 ± 0,010	0,140 ± 0,008
Sind1	0,146 ± 0,005	0,235 ± 0,009	0,180 ± 0,005	0,427 ± 0,020*	0,254 ± 0,011
H	0,178 ± 0,005	0,376 ± 0,010	0,303 ± 0,008	0,359 ± 0,012*	0,262 ± 0,009
Sind2	0,225 ± 0,006	0,334 ± 0,008*	0,274 ± 0,007	0,387 ± 0,015	0,298 ± 0,007

Оценка качества жизни рассматривается современной медициной как интегральная характеристика физического, психического и социального функционирования, основанная на субъективном восприятии человека. Наше исследование выявило снижение показателей КЖ по всем шкалам, суммарно характеризующим здоровье подростков с СВД (табл. 2).

Таблица 2

Показатели качества жизни подростков с вегетососудистой дистонией до и после лечения в группе стандартной терапии и лечения препаратом «Гистохром» ( $M\pm m$ )

Показатели	1-группа, стандартная терапия (n=20)		2-я группа, стандартная терапия + «Гистохром» (n=20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
физический компонент здоровья				
GH (общее здоровье)	56,8±14,2	64,5±12,4	58,6±2,8	72,2±4,2
PF (физическая функция)	64,4±4,2	72,2±5,1	62,2±2,4	76,4±3,2
RP (физическая роль)	54,8±5,4	62,0±6,2	52,2±1,2	66,5±4,0
BP (боль)	56,2±3,2	80,4±6,2	54,2±1,2	86,2±2,1
психический компонент здоровья				
BP (социальное функционирование)	52,6±6,0	54,2±2,4	52,4±3,6	62,0±3,2
RE (эмоциональное функционирование)	52,2±5,2	61,0±3,4	47,5±4,6	62,0±4,8

В целом КЖ оценено как удовлетворительное (GH 58,6±2,8), менее всего страдают показатели физического функционирования (62,2±2,4). Значительно снижены величины, характеризующие уровни эмоционального (47,5±4,6) и социального функционирования (52,4±3,6). У пациентов с нейровегетативными нарушениями это обусловлено высокой частотой и интенсивностью астеновегетативного (86 %), болевого

(82 %) и вестибулопатического синдромов (62 %), лабильностью показателей артериального давления (71 %), наличием обморочных состояний (56 %), снижением остроты зрения (49 %), функциональной кардиопатией (37 %). У 17 % подростков выявлены рецидивирующие носовые кровотечения, нарушения сна (24 %) и ритма мочеиспускания (23 %).

Одним из главных клинических критериев эффективности лечения «Гистохромом» явилось быстрое купирование болевого синдрома, наличие которого отрицательно сказывается на соматическом и психологическом состоянии пациентов с СВД, определяет специфичность нейрофизиологических и психологических показателей: уровень тревожности ( $r_{ij}=0,6$ ), нейротизма ( $r=0,5$ ), агрессивности ( $r_{ij}=0,6$ ;  $p<0,05$ ), усиливающих в период обострения заболевания.

При введении препарата головные боли прекратились на 4,8±0,71 сутки терапии, что достоверно раньше, чем у подростков, получивших «стандартное» лечение 7,2±0,82 сут., ( $p<0,05$ ). Абдоминальные боли исчезли к 5,52±0,82 суткам, в 1-й группе сохранялись более продолжительное время (6,85±0,54 суток;  $p>0,05$ ). Исчезновение болей в сердце выявлено на 5,2±0,18 сутки, в группе без «Гистохрома» данные жалобы сохранялись достоверно дольше (6,82±0,66 суток;  $p<0,05$ ). К завершению терапевтического курса, среди подростков, получивших лечение данным препаратом, болевой синдром выявлялся у 10 % пациентов, тогда как в контрольной группе сохранялся в 2 раза чаще ( $p<0,05$ ). Таким образом, при использовании «Гистохрома» удалось добиться купирования болевого синдрома в более короткие сроки.

Стабилизация показателей артериального давления достигнута в 1-й группе только к 9,0±0,82 суткам, при терапии «Гистохромом» в 1,5 раза быстрее (5,8±0,71 сут.,  $p<0,05$ ). После завершения курса лечения «Гистохромом», у подростков не отмечалось случаев нарушений физической и эмоциональной активности, в сравнении с контролем в 4 раза реже сохранялся вестибулопатический синдром, в 2 раза реже – болевой синдром (10 % и 20 %) соответственно,  $p<0,05$ . Динамика других исследованных клинических и инструментальных параметров СВД также указывает на достоверно высокий процент нормализации показателей при введении «Гистохрома» ( $p<0,05$ ) (табл. 3).

После завершения курса лечения препаратом «Гистохромом», удалось добиться наиболее значимой положительной динамики при оценке качества жизни подростков по шкалам GH – общее здоровье (72,2±4,2 и 64,5±2,4 соотв.,  $p<0,001$ ), SF – социальное функционирование (62,0±3,2 и 54,2±2,4, соотв.,  $p<0,05$ ), в сравнении с группой «стандартной» терапии.

Эффективная коррекция клинических синдромов СВД подтверждена, и на наш взгляд, объясняется достоверной положительной динамикой оксидативного статуса. Использование «Гистохрома» показало достоверное снижение всех исследуемых ХМЛ-параметров в сравнении с показателями, выявленными до лечения. Уровни Sind2 и H снизились в 1,3 и 1,4 раза, что подтверждает повышение активности антиоксидантной антирадикально защиты и перекисной резистентности. Интенсивность свободнорадикальных процессов (Ssp) снизилась в 1,6 раза, концентрация гидроперексидов липидов (h) в 1,6 раза, скорость образования перекисных радикалов (Sind1) в 1,7 раза (табл. 1).

Динамика клинических проявлений и функциональных показателей СВД у подростков на фоне применения «Гистохрома»

Показатели	1-я группа, стандартная терапия (n=20)		2-я группа, стандартная терапия+ «Гистохром» (n=20)	
	до лечения, абс./%	после лечения, абс./%	до лечения, абс./%	после лечения, абс./%
Головокружение	14 (70 %)	4 (20 %)*	12 (60 %)	1 (5 %)*
Снижение физической активности	18 (90 %)	3 (15 %)	16 (80 %)	0
Болевой синдром	20 (100 %)	4 (20 %)*	20 (100 %)	2 (10 %)*
Эмоциональные нарушения	18 (90 %)	3 (15 %)*	17 (85 %)	0*
Исходный вегетативный тонус: -ваготония; -эйтония; -симпатотония	8 (40 %) 2 (10 %) 10 (50 %)	8 (40 %) 2 (10 %) 10 (50 %)	11 (55 %) 0 9 (45 %)	11 (55 %) 0 9 (45 %)
Вегетативная реактивность: -нормальная; -гиперсимпатикотоническая; -асимпмати котоническая	1 (5 %) 14 (70 %) 5 (25 %)	6 (30 %) 11 (55 %) 3 (15 %)	1 (5 %)* 16 (80 %) 3 (15 %)	8 (40 %)* 12 (60 %) 0*
Симптоматическая артериальная гипертензия	16 (80 %)	4 (20 %)	13 (65 %)	0*
Отсутствие патологических изменений на ЭКГ	8 (40 %)	12 (60 %)	5 (25 %)	16 (80 %)

#### Литература

1. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. Свободные радикалы в живых системах // Итоги науки и техники. – ВИНТИ АН СССР. Сер. Биофизика. – М., 1991. – Т. 29. – 47 с.
2. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. – М: МИА, 1998. – 749 с.
3. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумисков В.Ю. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами // Лечащий Врач, 2003. – № 4.
4. Меньшикова Е.Б., Зенков П.К., Нанкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. – Новосибирск: Арта, 2008. – 284 с.
5. Козлова Л.В. Вегетативная дисфункция у детей и подростков. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2008. – 89 с.
6. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Леонтьева И.В., Бугун О.В. Эссенциальная артериальная гипертензия у детей и подростков: клинко-функциональные варианты. – Иркутск: РИЭЛ, 2008.
7. Лебедев А.В., Левицкая К.Л., Тихонова К.В. и др. Антиоксидантные свойства, автоокисление и мутагенная активность эхинохрома А в сравнении с его структурными аналогами / А.В. Лебедев, Е.Л. Левицкая, Е.В. Тихонова // Биохимия. – 2001. – Т. 66. – С. 885–893.
8. Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я., Задворная О.В. Свободнорадикальный статус неокортекса белых крыс

**Координаты для связи с авторами:** Ракицкая Елена Викторовна – канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней ДВГМУ, тел. 8-(4212)-98-05-91, e-mail: iomid@yandex.ru; Козлов Владимир Кириллович – д-р мед. наук, профессор, засл. деятель науки, член-корр. РАМН, директор НИИ охраны материнства и детства, тел. 8-(4212)-98-03-35, e-mail: iomid@yandex.ru; Лебедько Ольга Антоновна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник НИИ охраны материнства и детства, e-mail: iomid@yandex.ru; Учакина Раиса Владимировна – д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник НИИ охраны материнства и детства СО РАМН, e-mail: iomid@yandex.ru.

Таким образом, анализ результатов выполненных исследований показал, что выраженный терапевтический эффект «Гистохрома» базируется на нивелировании основных патогенетически значимых нарушений гомеостаза, возникающих при нарушениях функциональной активности вегетативной нервной системы – быстрой и эффективной стабилизации системы ПОЛ-АОС.

Вышеперечисленные эффекты способствуют оптимизации сроков достижения клинко-лабораторной ремиссии, сокращению длительности пребывания пациента на стационарной койке, позволяют достоверно существенно повысить качество жизни пациентов и продолжительность ремиссии у пациентов с СВД, снизить риск прогрессирования заболевания.

В ходе проведенных исследований осложнений, побочных и аллергических реакций на фоне применения препарата «Гистохром» не выявлено, что позволяет рекомендовать его к использованию в лечении вегетососудистой дистонии у подростков 10-17 лет препарат «Гистохром» 0,02 % в дозе 2,0 мл, внутримышечно, 1 раз в сутки, с введением препарата через день, № 5 инъекций на курс.

и его модификация экзогенными производными тестостерона // Дальневосточный медицинский журнал, 2011. – № 4. – С. 95–99.

9. Lebedev A.V., Ivanova M.V. How do calciumion-sinduce free radical oxidation of hydroxy 1-1,4-naphthoquinoneCa2 I stabilized the naphthoquinone anion-radical of echinochrome A // Arch. Biochem. Biophys. – 2003. – Vol. 413. – P. 191–198.

10. Levy A.P., Friedenber P., Lotan R., et al. The Effect of Vitamin Therapy on the Progression of Coronary Artery Atherosclerosis Varies by Haptoglobin Type in Postmenopausal Women // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 925–930.

11. Chisolm Slemmer J.E., Shacka J.J., Sweeney M.I., et al. Antioxidants and free radical scavengers for the treatment of stroke, traumatic brain injury and aging // Curr. Med. Chem. – 2008. – Vol. 15, № 4. – P. 404–414.

12. Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: an overview // Free Radic Biol Med. – 2000. – Vol. 28(12). – P. 1815–1826.

13. Halliwell B., Gutteridge J.M. The antioxidants of human extracellular fluids // Arch. Biochem. Biophys. – 2002. – Vol. 280. – P. 1–8.

14. Wong C.F., Crack P.J. Modulation of neuroinflammation and vascular response by oxidative stress following cerebral ischemia-reperfusion injury // Curr. Med. Chem. – 2008. – Vol. 15, № 1. – P. 1–14.