УДК 615.31:616.24-002.053.5

# ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПИРИМИДИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

**А.Х. Измайлова, О.И. Пикуза, Р.С. Гараев, И.Х. Валеева, К.З. Закиров, И.В. Ситдикова,**
ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», МУЗ «Городская детская больница № 1 г. Казани»

***Измайлова Аида Хабилевна*** *– e-mail: aidahabilevna@mail.ru*

Материалы и методы: под наблюдением находились 99 больных: группа № 1 получала ксимедон в комплексной терапии; группа № 2 – метилурацил в терапевтическом комплексе; группа сравнения – общепринятая терапия. Эффективность лечения оценивалась по клиническим параметрам, показателям общего анализа крови, уровню малонового диальдегида и суммарной антиокислительной активности в слюне.
Результаты. Назначение ксимедона пациентам в комплексную терапию в отличие от метилурацила способствовало более быстрому купированию клинической симптоматики, физикальных изменений в легких; нормализации показателей общего анализа крови, концентрации суммарной антиокислительной активности и уровня малонового диальдегида в слюне.
**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, дети школьного возраста, ксимедон, метилурацил.

Materials and methods: 99 patients were examined: group № 1 had xymedon in complex therapy; group № 2 – methyluracil in therapeutic complex; experimental group – conventional therapy. The treatment effectiveness was assessed by clinical parameters, general blood analysis results, malondialdehyde level, total antioxidant activity in saliva.
Results: Compared to methyluracil, the prescription of xymedon provided faster arresting of clinical symptoms, physical changes in lungs, normalization of the indices of general blood analysis, concentration of total antioxidant activity and malondialdehyde level in saliva.
**Key words:** community-acquired pneumonia, schoolchildren, xymedon, methyluracil

**Введение**

Большую долю в структуре заболеваемости детей школьного возраста занимают болезни органов дыхания, среди которых достаточно высокий удельный вес составляют внебольничные пневмонии. Ежегодно в России около четверти миллиона детей школьного возраста страдают данной патологией. Нередко отмечается тенденция к формированию тяжелых и осложненных форм, порой с летальным исходом [1]. Это определяет необходимость поиска и разработки новых подходов к терапевтическим мероприятиям по оказанию помощи детям школьного возраста с внебольничной пневмонией. Одним из патогенетически обоснованных направлений может служить включение в комплексную терапию средств, оказывающих противовоспалительное и антиоксидантное действие [2]. К таким средствам относится отечественный препарат пиримидинового ряда ксимедон [3, 4]. Ксимедон – гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин (производитель – ОАО «Татхимфармпрепараты», Казань) обладает преимуществом перед метилурацилом за счет более низкой токсичности и лучшей растворимости в желудке [5].

**Цель исследования:** сравнить эффективность ксимедона и метилурацила, включенных в комплексную терапию внебольничной пневмонии у детей школьного возраста.

**Материалы и методы**

Нами было проведено открытое нерандомизированное исследование, одобренное Локальным этическим комитетом ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» от 28 декабря 2009 года (выписка из протокола № 5).

Родители пациентов возрастной группы от 7 до 15 лет, а также подростки старше 15 лет предварительно были ознакомлены с аннотацией к препарату ксимедон, метилурацил и подписали информированное согласие.

Критериями включения пациентов в исследование были следующие: возраст от 7 до 17 лет, наличие установленного

**ТАБЛИЦА 1.**

***Распределение больных по полу в исследуемых группах***

| Наименование группы | Количество детей | Мальчики | Девочки |
|---|---|---|---|
| Группа № 1 | n=35 | 21% (21/35) | 14% (14/35) |
| Группа № 2 | n=33 | 18% (18/33) | 15% (15/33) |
| Группа сравнения | n=31 | 19% (19/31) | 12% (12/31) |

**ТАБЛИЦА 2.**

***Физикальные параметры в легких у обследуемых детей***

| Название показателя | Группа №1, n=35 | Группа №2, n=33 | Группа сравнения (ГС), n=31 | Уровень достоверности (р) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Me [Q1;Q3] | Me [Q1;Q3] | Me [Q1;Q3] | группа №1 / ГС | группа №2 / ГС |
| Укорочение перкуторного звука | 3 [3;5] | 5 [3;6] | 6 [4;10] | 6,03 | 2,98 |
| Ослабленное дыхание | 3 [3;5] | 4 [3;6] | 5 [3;11] | 6,3 | 0,002 |
| Жесткое дыхание | 6 [5;9] | 8 [6;10] | 10 [6;13] | 2,2 | 1,4 |
| Сухие и влажные хрипы | 6 [5;9] | 7 [6;10] | 8 [6;14] | 2,4 | 0,01 |

***Примечание:** *Статистический анализ проводился с использованием U-критерия Манна-Уитни.*

**ТАБЛИЦА 3.**

***Показатели лейкоцитов перифирической крови***

| Наименование группы | До лечения | | После лечения | |
|---|---|---|---|---|
| | Среднее значение | Me [Q1;Q3] | Среднее значение | Me [Q1;Q3] |
| Группа №1, n=35 | 10,4 | 10,1 [8,5;13,2] | 7,6 | 7,4 [7,2;8,6] |
| Группа №2, n=33 | 10,8 | 10,5 [8,5;13,7] | 8,8 | 8,5 [7,9;9,7] |
| Группа сравнения N=31 | 10,6 | 11,4 [8,8;13,2] | 8,9 | 8,8 [8,5;9,9] |

**ТАБЛИЦА 4.**

***Скорость оседания эритроцитов***

| Наименование группы | До лечения | | После лечения | |
|---|---|---|---|---|
| | Среднее значение | Me [Q1;Q3] | Среднее значение | Me [Q1;Q3] |
| Группа №1, n=35 | 18,4 | 18 [17; 23] | 12,1 | 10 [9;20] |
| Группа №2, n=33 | 18,3 | 16 [17; 24] | 14,3 | 12 [10; 22] |
| Группа сравнения, n=31 | 18,2 | 17 [16; 24] | 15,1 | 12 [10;24] |

**ТАБЛИЦА 5.**

***Малоновый диальдегид в слюне***

| Наименование группы | До лечения | | После лечения | |
|---|---|---|---|---|
| | Среднее значение | Me [Q1;Q3] | Среднее значение | Me [Q1;Q3] |
| Группа №1, n=35 | 4,8 | 4,7 [4,9; 6,2] | 2,1 | 2 [1,7;3,1] |
| Группа №2, n=33 | 4,8 | 4,6 [4,8; 6,3] | 3,8 | 3,8 [3;4,6] |
| Группа сравнения, n=31 | 4,9 | 4,7 [4,7;6,1] | 3,8 | 3,9[3;4,7] |

**ТАБЛИЦА 6.**

***Суммарная антиокислительная активность в слюне***

| Наименование группы | До лечения | | После лечения | |
|---|---|---|---|---|
| | Среднее значение | Me [Q1;Q3] | Среднее значение | Me [Q1;Q3] |
| Группа №1, n=35 | 21,6 | 21,6 [18,8; 26] | 35,8 | 35,2 [33,2; 38,9] |
| Группа №2, n=33 | 21,9 | 21,8[19,5;26,2] | 28,4 | 25,9 [24,8; 38,9] |
| Группа сравнения, n=31 | 20,8 | 21,4 [18,8;23,4] | 26,4 | 25,8 [25;29,4] |

**ТАБЛИЦА 7.**

***Уровень значимости лабораторных показателей перед выпиской из стационара (Р)****

| Наименование показателя | Г1/Гс | Г2/Гс |
|---|---|---|
| Малоновый диальдегид | 4,25E-17 | 0,86 |
| Суммарная антиокислительная активность | 1,52E-32 | 0,018 |
| Лейкоциты | 5,7E-12 | 0,32 |
| Скорость оседания эритроцитов | 0,014 | 0,56 |

***Примечание:** *Статистический анализ проводился с использованием t-критерия Вилкоксона.*

клинико-рентгенологического диагноза внебольничной пневмонии, отсутствие противопоказаний к применению ксимедона и метилурацила.

Критерии исключения пациентов из исследования: возраст моложе 7 лет, неподтвержденный рентгенологически диагноз внебольничной пневмонии, наличие противопоказаний гематологического характера к применению ксимедона и метилурацила.

Под нашим наблюдением находились 99 детей в возрасте от 7 до 17 лет. Средний возраст составил 11,8±0,3 года. Среди обследованных мальчиков – 51 человек (51%), девочек – 48 (48%).

С учетом рентгенологической картины заболевания в соответствии с современной классификацией бронхолегочных заболеваний детей [6] у большинства больных (64%) была диагносцирована очаговая и очагово-сливная форма пневмонии. У 22% детей выявлена моносегментарная, а у 7% полисегментарная пневмония. Лишь у 6% пациентов документирована лобарная пневмония.

Сбор анамнеза выявил, что клиническая картина очаговой и очагово-сливной формы пневмонии на амбулаторном этапе проявлялась в виде симптомов острого респираторного заболевания: подъема температуры тела до 38,3°С, насморка, боли в горле, кашля, слабости, вялости.

При аускультации на фоне жесткого или ослабленного дыхания у большинства больных выслушивались сухие и разнокалиберные влажные хрипы. Следует отметить, что у 8 (8%) детей хрипы прослушать не удалось при наличии рентгенологического подтверждения пневмонии. По завершении курса традиционной комплексной терапии все дети были выписаны с выздоровлением.

В комплекс лечебных мероприятий включали антибактериальную терапию (на амбулаторном этапе – аминопенициллины, в стационаре преимущественно назначали цефалоспорины 3-го поколения, лишь отдельным пациентам в связи с аллергической реакцией или неэффективностью данных лекарственных препаратов назначали макролиды или аминогликозиды. У всех пациентов протокол антибактериальной терапии был практически идентичен. Также применялись дезинтоксикационные средства, муколитические препараты, физиотерапия и лечебная гимнастика. Следовательно, терапия больных проводилась в соответствии с установленными стандартами лечения.

В зависимости от вида лечения дети были распределены на 3 группы, что представлено в таблице 1. Группа № 1 составила 35 человек , которым наряду с традиционной терапией внебольничной пневмонии со 2-го дня госпитализации назначали отечественный препарат пиримидинового ряда ксимедон в суточной дозе 15 мг/кг, разделенной на 3 приема, курсом 7 дней. В группе № 2 в состав комплексной терапии назначали пиримидиновое производное метилурацил в аналогичной дозе и продолжительности курса. Дети группы сравнения получали лечение по традиционной схеме. Как видно из таблицы 1, распределение детей по группам носило сопоставимый характер.

При анализе клинической симптоматики выявлены особенности физикальных изменений в легких, а также показатели гемограммы.

Известно, что в каскаде патогенетических механизмов развития воспалительных изменений в бронхо-легочной

системе большое внимание уделяется процессам пероксидации [7]. Нами были изучены конечный продукт перекисного окисления липидов – малоновый диальдегид в присутствии тиобарбитуровой кислоты [8] и суммарная антиокислительная активность в слюне, которую оценивали в желточных липопротеидах, полученных смешиванием куриного желтка 1:50 с фосфатным буфером (pH=7,4). Введение сернокислого железа вызывало ускорение окисления ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав липидов, и образования продуктов ПОЛ [9]. Подобный подход к забору материала был избран нами не случайно, поскольку является неинвазивной процедурой для ребенка.

Обработка данных. Для статистической обработки полученных данных использовалась компьютерная программа Statistica 6.0. Проверку нормальности распределения поводили с использованием Критерия Пирсона (Хи-квадрат). Результаты показали, что выборка не подчиняется закону нормального распределения и вследствие этого мы использовали непараметрические критерии. Для оценки статистической значимости различий при сравнении качественных эффектов в парах распределений парных измерений применяли t-Критерий Вилкоксона для связных выборок. Для оценки статистической значимости различий при сравнении групп по количественному признаку U-критерий Манна-Уитни. Все расчеты U-критерия были произведены с помощью автоматического интернет-скрипта, расположенного по адресу (http://www.psychol-ok.ru/statistics/mann-whitney/mann-whitney_02.html). Выборочные параметры имеют следующие обозначения: Me – медиана, Q1 – верхний квартиль, Q3 – нижний квартиль, n – объем анализируемой подгруппы, p – величина статистической значимости различий. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5% ($p \leqslant 0,05$).

**Результаты и их обсуждение**

В таблице 2 представлены физикальные параметры в легких у обследуемых детей. Ускорение регрессии физикальных параметров в легких у пациентов группы № 1 обусловлено противовоспалительным действием ксимедона [5].

Данные таблиц 3 и 4 свидетельствуют о том, что у детей из группы № 1 уровень СОЭ и лейкоцитов нормализовывался быстрее, чем в других группах. Однако достоверность доказана лишь в случае с лейкоцитами, что отражено в таблице 7.

В таблицах 5 и 6 представлены значения малонового диальдегида и суммарной антиокислительной активности в слюне. Между группой № 1 и группой сравнения отмечаются достоверные различия данных показателей перед выпиской из стационара. Ранее было доказано антиоксидантное действие ксимедона, в частности, в работах И.Х. Валеевой (2004) данное свойство препарата изучено в эксперименте при моделировании различных патологических состояний (адъювантный артрит, преднизолон-индуцированный остеопороз, токсическое поражение печени нитратом свинца, четыреххлористым углеродом, индометацин-индуцированных гастропатий) [10].

В таблице 7 представлен уровень значимости лабораторных показателей, обосновывающий противовоспалительное и антиоксидантное действие ксимедона.

**Заключение**

Таким образом, установлено существенное влияние ксимедона на воспалительный процесс и уровень антиоксидантной защиты при внебольничной пневмонии, что отражается на ускорении сроков клинического выздоровления. Данный эффект препарата является его особенностью ингибировать агрессию процессов пероксидации и тем самым стабилизировать мембраны клеточных структур.

ЛИТЕРАТУРА

**1.** Сорока Н.Д., Коршунова Е.В. Анализ тенденций в динамике статистических показателей заболеваемости болезнями органов дыхания у детей Санкт-Петербурга. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения /под ред. Ю.Л. Мизерницкого и А.Д. Царегородцева. М.: МНИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава, 2009. Вып. 9. С. 171-176.

**2.** Пикуза О. И., Закирова А.М. Новые пути к повышению качества лечения очаговых вариантов острых пневмоний у детей школьного возраста. Казанский медицинский журнал. 2006. Т. 87. Приложение. С. 100-104.

**3.** Ягудина Л.А., Зиганшина Л.Е., Цибулькин А.П. Ксимедон эффективен в комплексном лечении больных с посттравматическими гнойно-воспалительными осложнениями. Клиническая фармакология и терапия. 2005. № 2. С. 94-96.

**4.** Терещенко В.Ю., Малышев К.В. Использование ксимедона в лечении хронического остеомиелита. Фармакология и токсикология биологически активных веществ. 1996. № 2. 132 с.

**5.** Измайлов С.Г., Измайлов Г.А., Аверьянов М.Ю., Резник В.С. Ксимедон в клинической практике. Н. Новгород: НГМА, 2001. 185 с.

**6.** Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика. Москва: Оригинал-макет, 2011. 64 с.

**7.** Frei B. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma Proc. Hatl. Acad. Aci. USA. 1988. № 85 (24). P. 9748-9752.

**8.** Стальная И.Д. Гаршивили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. В сб.: Современные методы биохимии. Науч. ред. В.Н. Орехович М.: Медицина, 1977. С. 66-68.

**9.** Азнабаева Ю.Г., Каспранский Р.Р., Фархутдинов Р.Р. Антиоксидантные свойства чайных напитков фирмы «Травы Башкирии». Эфферентная терапия. 2001. № 2. С. 52-56.

**10.** Валеева И.Х. Фармакологическая коррекция нарушений перекисного окисления липидов, вызываемых ксенобиотиками. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Казань. 2004.