УДК 615.27:796-053.5

ПРИМЕНЕНИЕ ДЕРИНАТА В КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ СПОРТОМ

Балыкова Л.А., Каплина Э.Н., Ивянский С.А., Феррапонтова О.В., Щекина Н.В.

Медицинский институт ГОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева», Саранск, e-mail: inst-med@adm.mrsu.ru

В статье представлены данные пилотного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности репаранта и иммуномодулятора дезоксирибонуклеата натрия (дерината) у юных спортсменов 11–15 лет. Установлена возможность коррекции иммунологических расстройств (восстановление уровня иммуноглобулинов и баланса цитокинов), признаков ремоделирования сердца (оптимизация структурных характеристик и показателей гемодинамики, восстановление вегетативного баланса и электрофизиологических параметров сердца), профилактики острых респираторных заболеваний и поддержания высокого уровня физической работоспособности детей-спортсменов с использованием дерината. Полученные результаты обосновывают целесообразность использования дерината в комплексной реабилитации юных атлетов, особенно, имеющих признаки ремоделирования миокарда.

Ключевые слова: дети-спортсмены, иммунный статус, ремоделирование сердца

THE USE OF DERINATE IN COMPLEX REHABILITATION OF CHILDREN-SPORTSMAN

Balykova L.A., Kaplina E.N., Ivjanskij S.A., Ferrapontova O.V., Shchekina N.V.

The Institute of Medicine, GOU VPO «Mordovia State University. Mordovia», Saransk, e-mail: inst-med@adm.mrsu.ru

In this article the data of a pilot randomized placebo-control study of repairant and immune modulator desoxyribonukleate-sodium (Derinate) efficacy in young sportsmen is presented. Dynamic studying of the immune status and a condition of cardiovascular system at 80 sportsmen of 11–15 years is performed. Possibility of correction both of immunologic disorders (restoration of immunoglobulin level and cytokine balance) and signs of cardiac remodeling (optimization of structural characteristics and hemodynamic indices, restoration of vegetative balance and electrophysiological parameters), prophylaxes of acute respiratory diseases and maintenance of high level of physical working capacity of children-sportsmen with Derinate using is established. These results prove expediency of using Derinate in complex rehabilitation of young athletes, especially, having signs of myocardium remodeling.

Keywords: children-sportsmen, immune status, cardiac remodeling

В преддверии Олимпиады 2014 года в Сочи взоры специалистов все чаще обращаются в сторону молодых спортсменов. Именно сегодняшние 14–15 летние перспективные подростки в ближайшем будущем могут составить «костяк» российской сборной, и успехи наших юниоров в Сингапуре (в противоположность достижениям взрослых спортсменов в Пекине), – надежное тому свидетельство. На фоне происходящего возрождения детского и юношеского спорта в России, ранней спортивной специализации, интенсификации тренировочных нагрузок, накопления знаний о влиянии генетических и различных внешних факторов на состояние здоровья атлетов, проблемы врачебного контроля в спорте стали выглядеть все более актуально. В этом плане чрезвычайно важной представляется задача разработки и внедрения единой стратегии медицинского сопровождения тренировочного процесса, начиная с допуска к занятиям профессиональным спортом и заканчивая динамическим наблюдением атлетов в процессе тренировок с поиском новых диагностических маркёров стрессового перенапряжения и разработкой мер по их профилактике и лечению.

Важнейшим признаком синдрома перетренированности профессиональных спортсменов, наряду с депрессивными расстройствами и нейро-гуморальной дисфункцией, является депрессия клеточного (с развитием Т-клеточной лимфо- и нейтропении) и гуморального иммунитета (со снижением, вплоть до полного исчезновения иммуноглобулинов всех классов), с нарушением интерферонового и цитокинового статуса [8–10]. Следствием этих нарушений является развитие вторичных иммунодефицитов и заболеваний инфекционной природы, в т.ч. латентных или субклинически протекающих кардитов. Кроме того, установлена тесная корреляция ряда иммунологических параметров (уровня аутоантител, некоторых провоспалительных цитокинов и Т-лимфоцитов) с уровнем физической работоспособности и состоянием сердечно-сосудистой системы (ССС) атлетов [2, 6]. Всё это позволяет считать систему иммунитета спортсменов одной из наиболее важных, определяющих уровень физической работоспособности и рассматривать препараты, повышающие иммунологическую резистентность как перспективные средства коррекции ремоделирования сердца

спортсмена, вызванного стрессовым и физическим перенапряжением, и поддержания высокой физической работоспособности атлетов [3, 5].

Наше внимание привлек препарат «Деринат» – натриевая соль дезоксирибонуклеиновой кислоты, более 20 лет применяемый в медицинской практике в качестве природного репаранта и иммуномодулятора, и обнаруживший, кроме того, антиоксидантные, кардиопротекторные, положительные гемодинамические и антиаритмические свойства [4]. Целью данной работы было изучение влияния дерината на функциональное состояние организма (клинико-инструментальные характеристики ССС, параметры гормонального и иммунологического статуса, уровень физической работоспособности) у юных спортсменов.

Материалы и методы исследования

На базе Мордовской Детской Республиканской клинической больницы № 2 с одобрения локального этического комитета при Мордовском государственном университете проведено простое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности препарата «Деринат» у юных спортсменов. Исследование включало 80 детей (60 мальчиков и 20 девочек) в возрасте 11–15 лет (12,6 ± 1,3), занимающихся футболом и спортивной ходьбой. Стаж занятий спортом варьировал от 2,5 до 6 лет (4,5 ± 0,9) с интенсивностью тренировок по 2–3 часа 5 раз в неделю. Контрольную группу составили 40 нетренированных практически здоровых детей аналогичного пола и возраста. Дети обследованы в постсоревновательном периоде (октябрь-ноябрь 2010 года). Обследование включало физикальный осмотр, стандартную электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ, велоэргометрию и биохимические тесты с определением уровня кортизола, адреналина, норадреналина, тропонина I, лактатдегидрогеназы, кардиоспецифической формы креатинфосфокиназы, а также исследование иммунного и цитокинового статуса методом ИФА. Поражение сердца – стрессорную кардиомиопатию (СКМП) диагностировали на основании предложенных нами критериев [1].

Деринат назначался по 5 мл (15 мг/мл) в/м через день 7 инъекций на курс с последующим переходом на интраназальное введение 0,25% р-ра по 2 кап. 2 раза в день в каждый носовой ход до месяца с проведением повторного профилактического курса в течение месяца в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ в феврале-марте. Результаты оценивались через месяц после окончания курса лечения. В катамнезе оценивали заболеваемость ОРВИ, обращаемость за медицинской помощью и мед.отводы от соревнований по причине патологии ССС в течение года. Статистическую обработку данных проводили с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок и критерия χ^2.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходное обследование позволило выявить жалобы на нарушение самочувствия лишь у 12 (15%) детей-спортсменов. В ходе комплексного клинико-инструментального обследования отдельные признаки перетренированности (снижение спортивных результатов, гормональные и психические нарушения, депрессия иммунитета, патология органов и систем) выявлены нами у 12,5–47,5% атлетов, но весь комплекс расстройств, типичный для «over-training syndrome», диагностирован у 8 детей (10%). Уже после 5–6-й инъекции дерината все дети отмечали улучшение самочувствия, уменьшение чувства усталости после тренировок, повышение желания тренироваться,

Параллельно нами отмечено положительное влияние препарата на состояние ССС юных атлетов. При исходном обследовании у 40% юных атлетов выявлены признаки стресс-индуцированного ремоделирования сердца (кардиомиопатии), в виде изменения морфологии сердца и нарушений гемодинамики, преимущественно футболистов, появления биохимических маркеров повреждения миокарда, ЭКГ-нарушений и вегетативного дисбаланса, а в подавляющем случае – их сочетания. Сами по себе подобные изменения для спортсменов не являются патологическими, а отражают адаптацию ССС к интенсивным нагрузкам, свидетельствуя о высоком уровне профессионального мастерства. Однако, особенно у юношей-подростков в период интенсивного роста и полового созревания, они достигают порой чрезмерной выраженности, переходя в разряд патологических и требуя тщательного обследования для исключения структурных заболеваний ССС, сопряженных с риском внезапной сердечной смерти в спорте, и, очевидно, проведения реабилитационных (медикаметозных и немедикаментозных) мероприятий.

По данным стандартной и динамической ЭКГ на фоне приёма дерината (в отличие от плацебо), отмечалось значительное уменьшение частоты выявления выраженной синусовой брадикардии (ниже 10-го центиля), эпизодов несинусового ритма, расстройств проводимости (атрио-вентрикулярной блокады I и II ст.), нарушений реполяризации (рис. 1). Эти результаты подтверждают выявленную нами ранее способность дерината нормализовать функцию синусового узла при брадиаритмиях за счёт антигипоксического, противовоспалительного и, возможно, вегетотропного эффектов [4, 7].

Назначение дерината способствовало нормализации размеров левого желудочка (ЛЖ) и восстановлению его систолической функции у всех 12 (30%) детей спортсменов, имевших исходно их нарушение. Эти результаты хорошо согласуются с ранее

установленными проф. А.С. Шарыкиным (2004) и проф. А.М. Караськовым и соавторами (1999) положительными гемодинамическими эффектами дерината [4]. Кроме того, препарат способствовал регрессу гипертрофии миокарда ЛЖ (уменьшению числа детей с индексом массы миокарда ЛЖ более 95 центиля с 17,5 до 2,5%), а также нормализации его систолической и диастолической функции. Данный факт мы рассматриваем как положительный, поскольку выраженная гипертрофия миокарда является морфологическим субстратом развития коронарной недостаточности и фатальных сердечных аритмий у спортсменов.

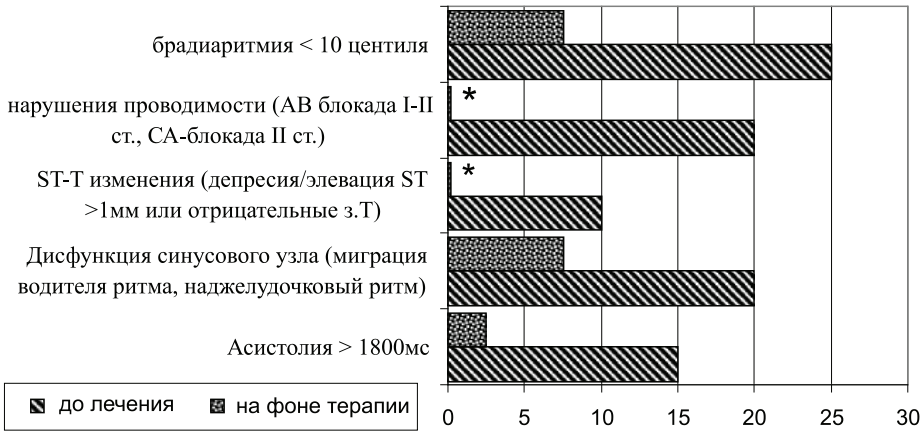

Рис. 1. Динамика некоторых показателей ЭКГ у детей-спортсменов на фоне терапии (в% от исходного уровня).
*Примечание: * – отличия от соответствующих исходных данных достоверны при $p < 0,05$*

Как было показано нами ранее, у юных спортсменов в ходе адаптации к интенсивным нагрузкам отмечено формирование особенной реакции электрофизиологических параметров миокарда (интервала QT и его производных) на физический стресс в виде «гипоадаптации» интервала QT к изменению ЧСС в покое и «гиперадаптации» – на пике физической нагрузки [10]. У спортсменов с ремоделированием сердца, синдромом перетренированности, реакция «гиперадаптации» была резко нарушена, и отмечались более высокие значения абсолютного и корригированного интервалов QT и их дисперсий (QT_d и QT_{cd}) на максимуме дозированной нагрузки. После курса дерината установлено эффективное сокращение QT_d и QT_{cd} на пике велоэргометрической пробы (с 8,5 ± 0,8 исходно до 6,5 ± 0,7 мс и с 14,5 ± 1,3 исходно до 9,0 ± 1,2 мс соответственно, $p < 0,05$). Это сопровождалось исчезновением в ходе пробы и раннем восстановительном периоде нарушений ритма и признаков ишемии миокарда (которые имели место у 20% атлетов до проведения терапевтических мероприятий), что в целом свидетельствует о восстановлении функциональных свойств миокарда и нормализации его реакции на физическую нагрузку.

Использование дерината приводило к снижению одновременно среднего уровня стресс-гормонов (кортизола, норадреналина и адреналина) и специфических маркеров повреждения миокарда (тропонина I, МВ фракции креатинфосфокиназы) на 32–67% от исходного ($p < 0,05$), тогда как в группе плацебо изменения данных показателей составили лишь 13–27%. Только под влиянием дерината отмечалась нормализация основного показателя стресса и перетренированности спортсмена – уровня кортизола (и его отношения к тестостерону) у 9 из 13 детей, имевших их изначально, что (в комплексе с данными, приведенными выше) доказывает наличие у препарата кардио- и стресспротекторных свойств. В целом, комплексное обследование ССС через 1 месяц после окончания курса лечения деринатом позволило выявить признаки СКМП уже только у 7,5% спортсменов, а в группе сравнения (на фоне лечебно-охранительного режима и приема плацебо) – у 27,5%, что свидетельствует об обратимости данных нарушений и необходимости их своевременной диагностики и комплексной коррекции.

Применение дерината повышало толерантность юных спортсменов к физической нагрузке, способствуя небольшому, но статистически достоверному возрастанию уровня физической работоспособности по тесту PWC_{170} и повышению максимального потребления кислорода (МПК) в среднем по группе на 4,3–5,2% от исходного уровня. Данный эффект был наиболее выражен у юных футболистов (рис. 2), тогда как в группе плацебо изменения этих показателей не достигали степени статистической достоверности.

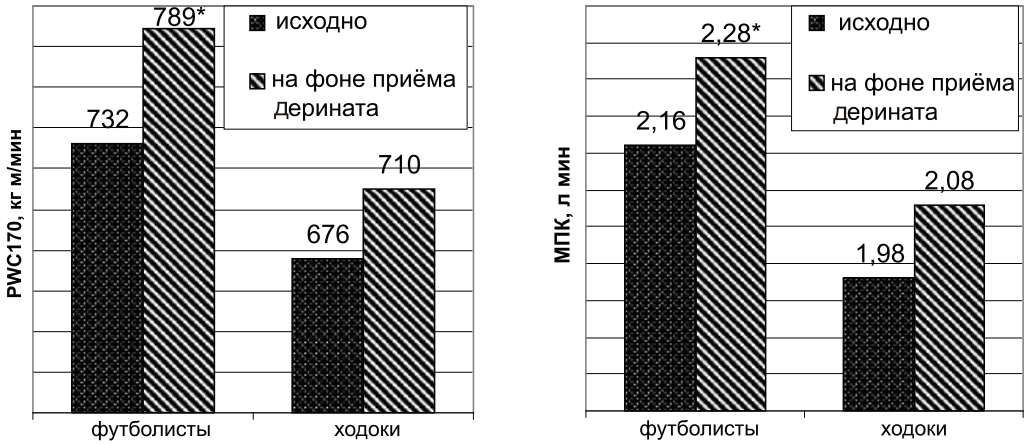

*Рис. 2. Показатели физической работоспособности юных спортсменов на фоне приёма дерината. Примечание: * – отличия от соответствующих исходных значений достоверны при p < 0,05*

В ходе комплексного обследования 48 юных футболистов и 32 ходоков установлено, что 85% из них относились к группе часто болеющих и имели более 4 эпизодов ОРВИ (острых респираторных вирусных инфекций) в год. По данным иммунологического обследования, у детей-спортсменов выявлены изменения всех звеньев врожденного и адаптивного иммунитета, в виде депрессии пула нейтрофильных гранулоцитов и Т-лимфоцитов и дисфункции фагоцитоза со снижением поглотительной способности и повышением метаболической активности нейтрофилов и накоплением в них активных форм кислорода (АФК), способных оказывать повреждающее действие на органы и ткани, в том числе, миокард. Считается, что существенный вклад в снижение популяции иммунокомпетентных клеток может вносить типичный для перетренированности высокий уровень стресс-гормонов, в частности, кортизола [5].

После курса дерината у 62,5% спортсменов наблюдалось повышение уровня лейкоцитов и/или нейтрофилов до нормальных значений с увеличением числа нейтрофилов, содержащих активные формы кислорода с 38,1 ± 4,7 до 57,8 ± 5,3 ($p < 0,05$). В целом при приеме дерината отмечалось уменьшение степени иммунных расстройств по классификации А.М. Земскова и В.М. Земскова (1993) по показателям клеточного иммунитета у 29 (72,5%) детей, а в группе плацебо – у 17,5% детей.

У большинства атлетов выявлено снижение всех типов иммуноглобулинов. Уровень IgM у спортсменов составил 76 ± 6,38 мг/дл, что в 1,4 раза ниже контрольных значений ($p < 0,05$). После приема дерината у 75% атлетов он приблизился к показателям контрольной группы или был выше нормы. Но у четверти спортсменов концентрация IgM оставалась сниженной, обусловливая достаточно высокую вероятность развития инфекций. Средние уровни IgA у спортсменов также были ниже, чем у их сверстников, не занимающихся спортом. Особенно низкие показатели наблюдались у 37,5% спортсменов (и ходоков, и футболистов), что позволило диагностировать у них селективную недостаточность IgA. После приема дерината уровень IgA в данной группе значительно повысился, но не достиг нормы, тогда как у основной массы (62,5%) детей произошла полная нормализация этого показателя. Таким образом, введение дерината существенно снижало выраженность гипоглобулинемии и корригировало степень иммунных расстройств по данному показателю у 62,5–80% детей. В группе плацебо коррекция гипоглобулинемии зарегистрирована у 2,5–15% детей, но у 7,5–35%, напротив, происходило усугубление имеющихся нарушений.

Нами также выявлены значительные изменения (выраженный дисбаланс) в системе цитокинов, свидетельствующие о сложном нарушении иммунорегуляции у детей, занимающихся спортом (таблица). Спортивный стресс через увеличение уровня катехоламинов, глюкокортикоидов, а также травматическое повреждение миоцитов в ходе физической нагрузки приводит к существенному увеличению (после первоначальной супрессии) уровня провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) 1, 6 и фактора некроза опухоли (ФНО)-α.

Деринат восстанавливал баланс про- и противовоспалительных цитокинов. В ходе его приема у детей-спортсменов отмечалось более или менее значительное снижение уровня ИЛ 1, 6 и ФНО-α и восстановление уровня γ-интерферона. В целом, установленные нами положительные иммунологические эффекты дерината имели отрицательную связь с заболеваемостью ОРВИ и выявляемостью СКМП. Как показали результаты длительного наблюдения,

курсовой прием дерината снизил заболеваемость ОРВИ (с 3,9 ± 1,5 до 1,5 ± 0,4 раз году, $p < 0,05$) и тяжесть состояния детей во время болезни. деринат способствовал уменьшению длительности лихорадочного периода (с 3,5 ± 0,7 до 1,8 ± 0,3 дней, $p < 0,05$), потребности в антибактериальных средствах с 65 до 30% ($p < 0,05$), и длительности фазы реконвалесценции (с 13,7 ± 5,6 до 4,2 ± 0,2 раз году, $p < 0,05$). Этот эффект полностью согласуется с результатами профилактики деринатом ОРВИ в организованных коллективах [7] и чрезвычайно важен для спортсменов, традиционно не соблюдающих режимные моменты и продолжающих занятия спортом даже в остром периоде заболевания, не говоря уже о фазе реконвалесценции. Нами также отмечена отчётливая положительная взаимосвязь на фоне приема дерината между степенью снижения уровня ФНО-α и маркёров повреждения миокарда (тропонин I, креатинфосфокиназа), что согласуется с данными [4], описывающими взаимодействие между цитокиновым статусом и состоянием сердца спортсмена. Все спортсмены, получившие курс дерината, в течение года к кардиологу не обращались, обоснованных случаев дисквалификации по причине патологии ССС не зарегистрировано.

Цитокины в периферической крови у спортсменов до и после приема Дерината

Показатели	Контрольная группа	Спортсмены			
		до приема дерината	после приема дерината	до приема плацебо	после приема плацебо
α-интерферон	15,3 ± 2,2	9,1 ± 3,7	12,6 ± 2,4#	8,5 ± 2,4*	9,2 ± 4,4
γ-интерферон	15,5 ± 1,8	6,9 ± 3,2*	12,8 ± 3,3#	8,1 ± 2,5*	7,9 ± 2,0*
ФНО-α	6,9 ± 0,1	55,1 ± 9,3*	23,9 ± 5,8*#	45,9 ± 10,1*	33,9 ± 5,8*
ИЛ 1	16,4 ± 0,9	40,6 ± 8,3*	15,6 ± 3,6#	33,5 ± 4,2*	24,3 ± 2,9*#
ИЛ 6	4,6 ± 0,9	8,5 ± 0,4*	4,9+0,2#	5,2 ± 1,4	6,0+0,6
ИЛ 8	6,1 ± 0,1	5,3 ± 1,3	3,1 ± 0,47*	5,8 ± 1,8	9,1 ± 0,3*#
ИЛ 4	3,9 ± 0,3	29,9 ± 7,5*	9,8 ± 3,9#	24,7 ± 6,0*	20,8 ± 6,8*

Примечание: * – отличия контрольных значений достоверны при $p < 0,05$, # – отличия соответствующих исходных значений достоверны при $p < 0,05$.

Выводы

1. Курсовой прием дерината способствовал коррекции структурных (у уменьшением степени гипертрофии и дилатации миокарда) и функциональных нарушений (с восстановлением систолической, диастолической, а также хроно- и дромотропной функции миокарда и его электрофизиологической стабильности) сердца у детей-спортсменов с кардиопатией, вызванной стрессовым и физическим перенапряжением.

2. Выявленные у детей, занимающихся футболом и спортивной ходьбой, иммунные нарушения и цитокиновый дисбаланс поддавались успешной коррекции деринатом.

3. Прием дерината благодаря оптимизации иммунного статуса и функционального состояния сердечно-сосудистой системы приводил к повышению уровня физической работоспособности спортсменов.

4. Деринат препятствовал частой респираторной заболеваемости атлетов, снижая тяжесть острого периода, потребность в антибиотиках, длительность реконвалесценции.

Список литературы

1. Балыкова Л.А., Маркелова И.А. Подходы к диагностике и коррекции патологических изменений сердца у юных спортсменов с использованием препаратов метаболического типа действия // Практическая медицина. – 2008. – Т. 44, №5. – С. 66–72.

2. Дегтярева Е.А. Проблемы патологической трансформации спортивного сердца у юных спортсменов и роль изучения факторов риска в адекватной протекции // Естественные и технические науки. – 2010. – №6. – С. 27–37.

3. Гаврилова Е.А. Стрессорный иммунодефицит у спортсменов. – М.: Советский спорт, 2009. – 92 с.

4. Каплина Э.Н., Вайнберг Ю.П. Деринат – природный иммуномодулятор для детей и взрослых. – М.: Научная книга, 2007. – 243 с.

5. Таймазов В.А., Цыган В.Н., Мокеева Е.Г. Спорт и иммунитет. – СПб.: Олимп, 2003. – 200 с.

6. Танцырева И.В., Волкова Э.Г., Мовчан Л.Н. Роль факторов гуморального и клеточного иммунитета в электрическом ремоделировании миокарда // Журнал АДАИР. – 2007. – №11. – Прил. 2. – С. 95.

7. Применение Дерината в педиатрии: пособие для врачей / под ред. А.И. Кусельмана.– М.: Научная мысль, 2006. – 40 с.

8. Першин Б.Б. Стресс, вторичные иммунодефициты и заболеваемость. – М.: Медицина, 1994. – 190 с.

9. Mochida N., Umeda T., Yamamoto Y. The main neutrophil and neutrophil-related functions may compensate for each other following exercise-a finding from training in university judoists // Luminescence. – 2007. – Vol. 22, № 1. – P. 20–28.

10. West N.P., Pyne D.B., Kyd J.M. The effect of exercise on innate mucosal immunity // Br. J. Sports. Med. – 2008. – № 5. – P. 22–28.

Рецензенты:

Усанова А.А., д.м.н., профессор, директор Медицинского института ГОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск;

Инчина В.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Медицинского института ГОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 18.08.2011.