

УДК 616.24-002-036.11-053.36:616-091.8-008.9

КЛЕТОЧНЫЙ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ ПРИ ОСЛОЖНЕННЫХ ПНЕВМОНИЯХ

И. Ю. КОНДРАТОВА, проф. А. С. СЕНАТОРОВА

CELLULAR ENERGY METABOLISM IN CHILDREN OF THE FIRST YEAR OF LIFE AT COMPLICATED PNEUMONIAS

I. Yu. KONDRATOVA, A. S. SENATOROVA

Харьковский национальный медицинский университет

Рассмотрена проблема диагностики и обоснования метаболической терапии детей первого года жизни с острой осложненной и неосложненной пневмонией на основании изменений клеточного энергетического обмена. Установлено, что полисистемные нарушения функций митохондрий имели место у детей с осложненной пневмонией и неблагоприятным преморбидным фоном.

Ключевые слова: дети, митохондриальная недостаточность, нарушения энергообмена.

The problem of diagnosis of acute complicated and uncomplicated pneumonia in children of the first year of life is discussed. Metabolic therapy was substantiated based on the changes in cellular energy metabolism. It was established that polysystemic disturbances in the mitochondria functions were present in the children with complicated pneumonia and unfavorable premorbid background.

Key words: children, mitochondrial insufficiency, energy metabolism disturbances.

Острые заболевания органов дыхания остаются серьезной проблемой в мире и особенно актуальны для детей раннего возраста. Среди госпитализированных детей в возрасте до года по поводу острых бронхолегочных заболеваний на острую пневмонию приходится 25–35% случаев [1]. Несмотря на успехи в разработке и внедрении новых антибактериальных препаратов, проблема успешного лечения пневмонии остается нерешенной. Клиническими исследованиями последних лет установлено, что при многих заболеваниях перинатального периода у детей возникают нарушения окислительного фосфорилирования, связанные со снижением активности митохондриальной электронно-транспортной системы [2]. Именно у этих детей возникают выраженные нарушения в постнатальной адаптации и часто — острая бронхолегочная патология с осложненным течением и торпидная к стандартной этиопатогенетической терапии.

Наиболее тяжелое течение бронхолегочных заболеваний у детей раннего возраста отмечается на фоне индивидуальной недостаточности биохимического и цитозенергетического статуса [3, 4]. В последнее десятилетие в педиатрии активно развивается «метаболическое» направление, главной целью которого является изучение полисистемных нарушений клеточного энергообмена (митохондриальной патологии), составляющих основу или фон при формировании многих заболеваний [3, 5]. Представляет интерес изучение изменений энергетического статуса клеток у детей первого года жизни, т. е. в период наиболее активной адаптации всех систем организма. При этом остаются неясными многие вопросы. В частности, недостаточно изучены показатели митохондриальной активности у детей при различных патологических состояниях, в том числе при пневмонии, не проводится четкого разделения изменений, связанных с полисистемными нарушениями кле-

точного энергообмена (первичными и вторичными), и возможных изменений при воспалительных процессах у детей раннего возраста.

Целью данного исследования явилось совершенствование диагностики и лечения детей раннего возраста с острой осложненной пневмонией на основе изучения биохимических и цитохимических изменений энергетического статуса и патогенетических механизмов реализации нарушений митохондриального энергетического метаболизма.

Для решения поставленной цели были обследованы 55 детей первого года жизни, больных острой пневмонией: 40 больных с острой осложненной пневмонией (основная группа), 15 — с острой неосложненной пневмонией (контрольная группа) и 12 условно здоровых детей того же возраста. Обследование проведено в соответствии с Протоколом диагностики и лечения острых пневмоний от 13.01.05 г. № 18.

Для оценки состояния клеточного энергетического обмена использовались следующие методы:

исследование активности ферментов клеточного энергообмена — сукцинатдегидрогеназы (СДГ), α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ), глутаматдегидрогеназы (ГДГ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в лимфоцитах цитохимическим методом в модификации Р. П. Нарциссова [6];

определение уровня молочной и пировиноградной кислот в крови с помощью энзиматического метода Rollinghoff [цит. по 4].

Результаты, полученные в основной группе, сравнивали с аналогичными показателями контрольной группы и с показателями условно здоровых детей первого года жизни. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью стандартной статистической компьютерной программы Microsoft Excel с использованием критерия Стьюдента (t) для оценки достоверности различий абсолютных значений средних величин. Разницу считали достоверной при значениях $p < 0,05$.

У всех больных основной группы при поступлении в стационар ведущим синдромом, определяющим тяжесть состояния, являлась дыхательная недостаточность: I ст. — у 12 (30%), II ст. — у 12 детей (30%), III ст. — у 16 (40%) детей. Оксигенозависимость была выражена у всех детей, у 30% из них состояние ухудшилось в первые двое суток после поступления в отделение реанимации и потребовало протезирования функции внешнего дыхания. При поступлении в стационар сатурация кислорода составила 80–89%. У 24 (60%) детей на основании клинико-рентгенологических данных диагностирован двусторонний, у 40% — односторонний процесс в легких. У всех больных основной группы в качестве сопутствующей патологии наблюдалось перинатальное поражение ЦНС, у 8 (20%) — в сочетании с бронхолегочной дисплазией, у 20% — с гипотрофией, и у 20% детей — с паратрофией. Изучение акушерского анамнеза

позволило установить, что патологическое течение беременности, вызывающее внутриутробную гипоксию плода (анемия, угроза прерывания беременности, гестозы I и II половины, внутриутробная инфекция), имело место у всех детей, патологическое течение родов — в 16 (40%) случаях (стремительные роды, острая отслойка плаценты, длительный безводный промежуток).

Во второй (контрольной) группе только у 6 больных (40%) при поступлении отмечались проявления дыхательной недостаточности I ст. и оксигенозависимость, сатурация при дыхании атмосферным воздухом в пределах 90–95%, сопутствующее перинатальное поражение ЦНС — у 10 больных (65%).

Исследование ферментативной активности СДГ, ГДГ, α -ГФДГ, ЛДГ лимфоцитов проведено у 40 детей в возрасте от одного месяца до года, больных осложненной пневмонией. Исследование цитохимической активности митохондриальных ферментов выявило зависимость изучаемых показателей от распространенности воспалительного процесса в легких, периода, течения заболевания (табл. 1).

При визуальном цитохимическом исследовании у детей основной группы с двусторонней пневмонией было выявлено снижение активности всех митохондриальных ферментов в первые сутки после поступления. Повторное определение активности ферментов проводилось на 3–5-е сут после поступления, когда развились и прогрессировали основные осложнения. Активность ферментов ЛДГ и ГДГ оставалась низкой, без динамики ($8,79 \pm 0,55$ и $3,41 \pm 0,4$ гр/кл соответственно), СДГ умеренно повышалась ($9,51 \pm 0,6$ гр/кл). Активность фермента α -ГФДГ превышала исходный уровень более чем в 2 раза, что является компенсаторным биохимическим механизмом, «калоригенным шунтом», обеспечивающим субстратом митохондриальную цепь переносчиков в условиях гипоксемии, нарушения перфузии тканей и увеличения уровня лактата в крови детей с двусторонней осложненной пневмонией. В период выздоровления активность СДГ и ГДГ повышалась ($11,5 \pm 0,41$ и $6 \pm 0,38$ гр/кл соответственно), но не достигала показателей контрольной группы. Ферментативная активность ЛДГ-лимфоцитов превышала показатели контрольной группы. Уровень α -ГФДГ снижался в период выздоровления и достоверно не отличался от показателей контроля. К особенностям цитохимических параметров активности митохондриальных ферментов, отличающихся от таковых во второй группе, следует отнести большое количество мелких гранул, крупных ярких кластеров, выходящих за пределы лимфоцитов, «пустых» лимфоцитов.

Как следует из данных таблицы, у детей основной группы с односторонней пневмонией, выраженным бронхообструктивным синдромом, ДН вентиляционного типа в первые сутки после поступления отмечалось умеренное снижение активности СДГ,

Активность ферментов лимфоцитов периферической крови СДГ, ЛДГ, α -ГФДГ, ГДГ (гранулы/клетка) у детей в зависимости от периода заболевания

Обследованные группы	Период заболевания	Активность ферментов, гр/кл			
		СДГ	ЛДГ	α -ГФДГ	ГДГ
Основная, $n = 40$					
с осложненной двусторонней пневмонией, $n = 24$	при поступлении (первые 24 ч)	7,02±0,64 $p_{1,2} < 0,05$	8,59±0,54 $p_{1,2} < 0,05$	3,78±0,45 $p_{1,2} < 0,05$	3,58±0,39 $p_{1,2} < 0,05$
	3–5-е сут после поступления	9,51±0,6 $p_{1,2} < 0,05$	8,79±0,55 $p_{1,2} < 0,05$	7,79±0,44 $p_{1,2} < 0,05$	3,41±0,4 $p_{1,2} < 0,05$
	при выздоровлении	11,5±0,41 $p_{1,2} < 0,05$	14,52±0,43 $p_{1,2} < 0,05$	5,8±0,33 $p_{1,2} > 0,05$	6±0,38 $p_{1,2} < 0,05$
с осложненной односторонней пневмонией, $n = 16$	при поступлении (первые 24 ч)	11,2±0,5 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	16,73±0,5 $p_{1,2} < 0,05$	4,46±0,4 $p_{1,2} < 0,05$	5,13±0,54 $p_{1,2} < 0,05$
	3–5-е сут после поступления	14,5±0,51 $p_{1,2} > 0,05$	14,92±0,48 $p_{1,2} < 0,05$	5,3±0,32 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	5±0,35 $p_{1,2} < 0,05$
	при выздоровлении	16,33±0,49 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	18,12±0,41 $p_{1,2} < 0,05$	5,9±0,29 $p_{1,2} > 0,05$	6,85±0,29 $p_{1,2} < 0,05$
Контроль, $n = 15$	при поступлении (первые 24 ч)	12,5±0,46 $p_1 < 0,05$	13,2±0,36 $p_1 < 0,05$	5,8±0,36 $p_1 > 0,05$	7,7±0,45 $p_1 > 0,05$
	3–5-е сут после поступления	13,2±0,42 $p_1 > 0,05$	13±0,36 $p_1 < 0,05$	6±0,28 $p_1 > 0,05$	7,9±0,36 $p_1 > 0,05$
	при выздоровлении	15,76±0,4 $p_1 < 0,05$	12,2±0,44 $p_1 > 0,05$	6,3±0,33 $p_1 > 0,05$	8,4±0,42 $p_1 > 0,05$
Условно здоровые дети, $n = 12$		13,8±0,28	11,7±0,26	6,5±0,24	8,5±0,20

Примечание. Достоверность различий: p_1 — с показателями условно здоровых детей; p_2 — между основной и контрольной группами.

α -ГФДГ, ГДГ и повышение активности ЛДГ. Наиболее высокие показатели ЛДГ регистрировались при упорном, волнообразном и резистентном к терапии обструктивном синдроме, иногда повышение активности ЛДГ в лимфоцитах предшествовало нарастанию обструктивных нарушений. Клиническая динамика у детей с осложненной односторонней пневмонией отличалась тем, что в 90% случаев к 3–5-м сут удавалось добиться стабилизации состояния, уменьшения проявлений дыхательной недостаточности, оксигенозависимости. Отличалась и динамика митохондриальной ферментативной активности. Отмечалось умеренное повышение активности СДГ и α -ГФДГ, свидетельствующее об активации аэробных путей энергетического обмена, уровень ГДГ достоверно не изменялся, активность ЛДГ снижалась, но не достигала показателей контрольной группы. У детей с односторонней осложненной пневмонией в период выздоровления происходило дальнейшее повышение активности всех ферментов. Наиболее значительно возрастала активность СДГ и ЛДГ, причем преобладали показатели активности ЛДГ, которые значительно превышали и показатели детей с двусторонней осложненной пневмонией, и контрольные показатели. Уровень α -ГФДГ повышался незначительно

и достоверно не отличался от показателей в других группах. Уровень ГДГ возрастал, но, как и у детей с двусторонней осложненной пневмонией, не достигал показателей контроля.

У детей контрольной группы при поступлении был умеренно снижен уровень СДГ, повышен уровень ЛДГ, ГДГ и α -ГФДГ достоверно не отличались от показателей условно здоровых детей. В динамике, на фоне клинко-рентгенологического улучшения, показатели активности СДГ повышались и преобладали над показателями активности ЛДГ, которые снижались. Уровни ГДГ и α -ГФДГ возрастали. Повышение активности СДГ, ГДГ, α -ГФДГ и преобладание показателей активности СДГ над ЛДГ в период выздоровления наблюдались при благоприятном течении неосложненной пневмонии.

Исследования показали, что изменения активности митохондриальных ферментов у детей с осложненной пневмонией происходит на фоне выраженных метаболических нарушений (лактацидоза, гипоксемии, гиперкапнии), на что указывало достоверное повышение уровня лактата, соотношения лактат/пируват по сравнению с контрольной группой, наиболее выраженное у детей с двусторонней осложненной пневмонией (табл. 2).

Биохимические маркеры клеточного энергодефицита

Биохимические показатели	Группы обследованных детей		
	с двусторонней осложненной пневмонией, $n = 24$	с односторонней осложненной пневмонией, $n = 16$	с неосложненной пневмонией, $n = 15$
Лактат	2,91±0,12*	1,28±0,46	0,73±0,14
Пируват	0,088±0,024	0,11±0,028	0,096±0,027
Лактат/пируват	35,7±11*	12,15±5,54	8,1±2,5

Примечание. * — достоверность различий между основной и контрольной группами ($p < 0,05$).

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы.

При всех формах пневмоний у детей первого года жизни имеются нарушения клеточного энергетического обмена, степень выраженности которых зависит от неблагоприятного перинатального анамнеза, длительности заболевания, наличия осложнений и распространенности воспалительного процесса в легких.

Развитие двусторонней осложненной пневмонии сопровождается выраженным лактатацидозом на фоне гипоксемии, нарушением биоэнергетических процессов на уровне клетки в виде снижения активности СДГ, α -ГФДГ, ГДГ, ЛДГ в первые сутки после поступления больных в стационар и компенсаторным увеличением α -ГФДГ на 3–5-е сут терапии.

Развитие односторонней пневмонии с обструктивным синдромом и дыхательной недостаточностью вентиляционного типа сопровождается умеренным снижением активности митохондриальных ферментов и повышением активности ЛДГ. Наиболее высокие показатели ЛДГ характерны для волнообразного и резистентного к терапии обструктивного синдрома.

В период выздоровления у всех детей наблюдается диссоциация показателей активности клеточных дегидрогеназ. Наиболее благоприятным вариантом течения заболевания является повышение уровня всех ферментов в динамике, высокая активность сукцинатдегидрогеназы и превалирование активности аэробных ферментов над анаэробными.

Литература

1. Майданик В. Г., Митин Ю. В. Диагностика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей.— К.: Медпроминфор, 2006.— 288 с.
2. Клембовский А. И., Сухоруков В. С. Митохондриальная недостаточность у детей // Арх. патологии.— 1997.— № 5 (59).— С. 3–7.
3. Сухоруков В. С. Нарушение клеточного энергообмена у детей.— М.: Медицина, 2000.— 80 с.
4. Шабельникова Е. И. Морфо-функциональные характеристики митохондрий лимфоцитов у детей при различных формах недостаточности клеточного энергообмена: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 2005.— 28 с.
5. Ключников С. О. Возможности метаболической коррекции при различных заболеваниях у детей // Всеукр. научн. форум.— К., 2006.— С. 27–28.
6. Нарциссов Р. П. Анализ изображения клетки — следующий этап развития клинической цитохимии в педиатрии // Педиатрия.— 1998.— № 4.— С. 101–105.

Поступила 17.11.2008