

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА УСКЛАДНЕНУ ПОЗАЛІКАРНЯНУ ПНЕВМОНІЮ

О. Л. Цимбаліста, Г. М. Ерстенюк, О. І. Гаврилук

Кафедра дитячих хвороб факультету післядипломної освіти

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме: Вивчено показники прооксидантної системи і антиоксидантного захисту у 100 дітей, хворих на ускладнену позалікарняну пневмонію, віком 6–18 років. Визначено, що у дітей, хворих на ускладнену пневмонію на фоні недиференційованої дисплазії сполучної тканини (I група), спостерігається більше виражений ($p < 0,001$) дисбаланс антиоксидантної системи, ніж при відсутності ознак сполучнотканинної дисплазії (II група). Включення до складу базової терапії аргініну гідрохлориду сприяло нормалізації значень показників антиоксидантного захисту (глутатіонредуктази) у дітей обох груп та зниженню рівнів показників прооксидантної системи (дієнових кон'югатів, активних продуктів тіобарбітурової кислоти) ($p < 0,001$) в більшій мірі ($p < 0,001$) у дітей I групи.

Ключові слова: діти, прооксидантна система, антиоксидантний захист, пневмонія, терапія, аргініну гідрохлорид.

КОРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕННОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

О. Л. Цимбаліста, Г. М. Ерстенюк, О. І. Гаврилук

Резюме. Изучены показатели прооксидантной системы и антиоксидантной защиты у 100 детей, больных осложненной внебольничной пневмонией, в возрасте 6–18 лет. Определено, что у детей, больных осложненной пневмонией на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани (I группа), наблюдается более выраженный ($p < 0,001$) дисбаланс антиоксидантной системы, чем при отсутствии признаков соединительнотканной дисплазии (II группа). Включение в состав базисной терапии аргинина гидрохлорида способствовало нормализации значений показателей антиоксидантной защиты (глутатионредуктазы) у детей обеих групп и снижению уровня показателей прооксидантной системы (диеновых конъюгатов, активных продуктов тиобарбитуровой кислоты) ($p < 0,001$) в большей мере ($p < 0,001$) у детей I группы.

Ключевые слова: дети, прооксидантная система, антиоксидантная защита, пневмония, терапия, аргинина гидрохлорид.

CORRECTION OF PROOXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM IN CHILDREN WITH COMPLICATED COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

O. L. Tsymbalista, G. M. Erstenyuk, O. I. Havryluk

Summary. The performance of prooxidative system and antioxidant defense in 100 children with complicated community-acquired pneumonia, aged 6–18 years were studied. Determined that in children with complicated pneumonia on a background of a undifferentiated connective tissue dysplasia (I group), there is more pronounced ($p < 0,001$) imbalance antioxidant system than in the absence of connective tissue dysplasia (II group). The inclusion of basic therapy of arginine hydrochloride promoted normalization values of antioxidant (glutathionereductase) in children of both groups and lower levels of indicators of prooxidative system (diene conjugates, active products thiobarbituric acid) ($p < 0,001$) to a greater extent ($p < 0,001$) children of I group.

Keywords: children, prooxidant system, antioxidant defense, pneumonia, therapy, arginine hydrochloride.

Адреса для листування:

Цимбаліста Ольга Леоніівна

д-р мед. наук, професор

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

76003, Івано-Франківськ, вул., Галицька, 2

ВСТУП

У дослідженнях останніх років показано, що в патогенезі багатьох розладів важлива роль належить оксидативному стресу, що розвивається в результаті дисбалансу між оксидантною і антиоксидантною системами [1, 2]. При цьому в крові і тканинах досягають високих концентрацій продукти перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), зокрема — активні продукти тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП), які спри-

чинюють пошкодження клітин на мембранному рівні [2, 3]. Швидкість вільнорадикального окиснення (ВРО) в органах і тканинах підтримується на певній межі, за умов стресу та при різних захворюваннях порушення ВРО є ранньою, універсальною неспецифічною ланкою патогенезу [1–3]. Важливо підкреслити, що зміна ВРО звичайно передуює появі клінічних симптомів ушкодження. Інтенсивність ПОЛ у біомембранах обмежується

функціонуванням антиоксидантної системи (АОС). До потужних антиоксидантних систем належить глутатіонова система, до складу якої входять ферменти: глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, глутатіонтрансфераза. Зважаючи на це, важливими є дослідження стану про- та антиоксидантних систем з метою визначення патогенетичних механізмів розвитку патології, удосконалення терапевтичних підходів і, можливо, розробкою профілактичних заходів.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 100 дітей, хворих на позалікарняну пневмонію, ускладнену гнійно-легеневим і токсичним синдромом, віком від 6 до 18 років. Діагностику проводили згідно сучасних критеріїв класифікації пневмонії [4], а лікування — згідно вимог наказу МОЗ України № 18 від 13 січня 2005 р. [5]. Прояви і ступінь тяжкості недиференційованої сполучнотканинної дисплазії (НДСТ) діагностували за критеріями Т. Мілковської-Дмітрової і А. Каркашева та доповненими Т. І. Кадуріною, В. Н. Горбуновим [6, 7]. Серед обстежених дітей НДСТ діагностовано у 56 дітей (56,0 %), які склали I групу пацієнтів. До II групи — 44 дитини (44,0 %) — ввійшли діти без ознак сполучнотканинної дисплазії. Кожна група відповідно до проведеного лікування поділялась на підгрупи: Ia і IIa — діти, котрі в процесі лікування отримували базову терапію пневмонії; Ib і IIb — пацієнти, які в процесі лікування крім базової терапії отримували препарат метаболічної дії аргініну гідрохлорид (Тівортін, «Юрія-Фарм», Україна) у дозі: дітям віком від 6 до 12 років по 5 мл/кг/добу, дітям віком більше 12 років по 100 мл/добу — 1 раз в день, внутрішньовенно, крапельно, повільно, щоденно, протягом 5 днів перебування в стаціонарі. Контрольну групу склали 20 здорових дітей того ж віку.

Для оцінки стану перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) використовували реакцію з тіобарбітуровою кислотою в модифікації Е. Н. Коробейникова [8]. Рівень дієнових кон'югатів (ДК) в плазмі крові визначали по ІФ-поглинанню гептанових і ізопропанольних екстрактів [9].

З метою оцінки системи антиоксидантного захисту досліджували активність глутатіонпероксидази за допомогою методу С. Н. Власової та глутатіонредуктази за допомогою методу М. І. Прохорової [9].

Статистичний аналіз проводився за допомогою параметричних при нормальному розподілі показників (t-критерій Ст'юдента) методів математичної статистики за допомогою пакета прикладних програм «Excel» і «STATISTICA-7». Визначали такі статистичні показники: середнє значення ряду, стандартне квадратичне відхилення, максимальне й мінімальне значення рядів, стандартні показники ексцесу та нахилення рядів. Результати представлено у вигляді середніх значень із помилкою середніх ($M \pm m$). Розбіжності вважалися достовірними при значеннях ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Стан дітей при поступленні в стаціонар визначався гнійно-легеневим і токсичним синдромом. При цьому спостерігались метаболічні порушення в організмі, які проявлялись високою активністю вільнорадикальних процесів і нагромадженням токсичних проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ [10, 11].

У дітей, хворих на ускладнену пневмонію, активація процесів ПОЛ проявляється підвищеним рівнем як проміжних (дієнових кон'югатів — ДК), так і кінцевих — ТБК-активних продуктів пероксидації (ТБК-АП) на фоні дисбалансу ферментів антиоксидантного захисту ($p < 0,001$). Отримані нами дані свідчать про те, що у дітей на фоні НДСТ вихідний рівень ТБК-АП і ДК був суттєво ($p < 0,001$) вищим, ніж у дітей без ознак сполучнотканинної дисплазії: ($7,40 \pm 0,07$) нмоль/л і ($3,20 \pm 0,03$) у.о. та ($5,82 \pm 0,08$) нмоль/л і ($2,73 \pm 0,04$) у.о., відповідно (табл. 1 і 2). Різниця даних між однойменними показниками до лікування у дітей з НДСТ і без НДСТ була високо достовірною ($p < 0,001$). Високий рівень продуктів пероксидації ліпідів вказує на порушення структури і функцій біологічних мембран, що зумовлено насамперед окисненням ненасичених жирних кислот структурних фосфоліпідів. Такі зміни можуть, за даними ряду авторів, зумовлювати розвиток ендогенної інтоксикації і гіпоксії, що мають місце при пневмонії [1, 3, 10]. Зважаючи на це, нами використаний препарат аргініну гідрохлорид, який проявляє антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну дію. Після лікування у дітей всіх досліджуваних підгруп рівні цих показників достовірно ($p < 0,001$) знизились, не досягнувши нормальних величин в жодній підгрупі. Отримані результати вказують на те, що використання в комплексній терапії дітей з пневмонією аргініну гідрохлоридом сприяє зниженню інтенсивності ПОЛ, особливо у дітей на фоні НДСТ в порівнянні з призначенням виключно базової терапії. Так у дітей, хворих на ускладнену пневмонію, які отримували аргініну гідрохлорид, рівень ДК знизився після лікування до ($1,66 \pm 0,03$) у.о. ($p < 0,001$), а у дітей, які отримували виключно базову терапію — лише до ($2,73 \pm 0,07$) у.о., відповідно ($p < 0,001$). Рівень кінцевих продуктів ПОЛ під дією аргініну гідрохлориду у дітей з проявами сполучнотканинної дисплазії знизився в 2,1 разу (з ($7,36 \pm 0,11$) до ($3,57 \pm 0,02$) нмоль/л, $p < 0,001$) на відміну від дітей, що отримували базову терапію, в яких показник ТБК-АП знизився в 1,82 разу (з ($7,34 \pm 0,13$) до ($4,04 \pm 0,08$) нмоль/л, $p < 0,001$). У дітей, хворих на ускладнену пневмонію без ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини, спостерігається подібна динаміка значень показників, проте з меншою амплітудою: при використанні в комплексній терапії препарату аргініну гідрохлориду рівень ДК знизився до ($1,85 \pm 0,07$) у.о. ($p < 0,001$),

Таблиця 1
Динаміка біохімічних показників у дітей, хворих на пневмонію з НДСТ, у процесі лікування, М ± m

Показник	Контрольна група	Базова терапія (Ia підгрупа, n =26)		Базова терапія + аргініну гідрохлорид (Iб підгрупа, n = 30)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1	2	3	4	5	6
Глутатіон-редуктаза, нмоль/хв г білка	0,22 ± 0,01	0,12 ± 0,01 p ₂₋₃ < 0,001	0,15 ± 0,01 p ₃₋₄ < 0,001	0,12 ± 0,01 p ₂₋₅ < 0,001	0,18 ± 0,01 p ₅₋₆ < 0,001 p ₂₋₆ < 0,01 p ₄₋₆ < 0,05
Глутатіон-пероксидаза, мкмоль/мг	0,18 ± 0,01	0,30 ± 0,01 p ₂₋₃ < 0,001	0,29 ± 0,01	0,30 ± 0,01 p ₂₋₅ < 0,001	0,18 ± 0,01 p ₅₋₆ < 0,001 p ₄₋₆ < 0,001
Дієнові кон'югати, у.о	1,31 ± 0,03	3,15 ± 0,06 p ₂₋₃ < 0,001	2,73 ± 0,07 p ₃₋₄ < 0,001	3,18 ± 0,05 p ₂₋₅ < 0,001	1,66 ± 0,03 p ₅₋₆ < 0,001 p ₂₋₆ < 0,001 p ₄₋₆ < 0,001
ТБК-АП, нмоль/л	3,46 ± 0,05	7,34 ± 0,13 p ₂₋₃ < 0,001	4,04 ± 0,08 p ₃₋₄ < 0,001	7,36 ± 0,11 p ₂₋₅ < 0,001	3,57 ± 0,03 p ₅₋₆ < 0,001 p ₂₋₆ < 0,05 p ₄₋₆ < 0,001

Таблиця 2
Динаміка біохімічних показників у дітей, хворих на пневмонію без НДСТ, у процесі лікування, М ± m

Показник	Контрольна група	Базова терапія (IIa підгрупа, n = 22)		Базова терапія + аргініну гідрохлорид (IIб підгрупа, n = 22)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1	2	3	4	5	6
Глутатіонредуктаза, нмоль/хв г білка	0,22 ± 0,01	0,14 ± 0,01 p ₂₋₃ < 0,001	0,16 ± 0,01 p ₃₋₄ < 0,01 p ₂₋₄ < 0,001	0,16 ± 0,01 p ₂₋₅ < 0,001 p ₃₋₅ < 0,05	0,20 ± 0,01 p ₅₋₆ < 0,001 p ₄₋₆ < 0,001
Глутатіонпероксидаза, мкмоль/мг	0,18 ± 0,01	0,26 ± 0,01 p ₂₋₃ < 0,001	0,25 ± 0,01 p ₂₋₄ < 0,001	0,26 ± 0,01 p ₂₋₅ < 0,001	0,21 ± 0,01 p ₅₋₆ < 0,001 p ₂₋₆ < 0,001 p ₄₋₆ < 0,001
Дієнові кон'югати, у.о.	1,31 ± 0,03	2,64 ± 0,07 p ₂₋₃ < 0,001	2,01 ± 0,09 p ₃₋₄ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001	2,86 ± 0,05 p ₂₋₅ < 0,001 p ₃₋₅ < 0,05	1,85 ± 0,07 p ₅₋₆ < 0,001 p ₂₋₅ < 0,001
ТБК-АП, нмоль/л	3,46 ± 0,05	5,71 ± 0,18 p ₂₋₃ < 0,001	3,92 ± 0,07 p ₃₋₄ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001	5,79 ± 0,13 p ₂₋₅ < 0,001	3,55 ± 0,02 p ₅₋₆ < 0,001 p ₄₋₆ < 0,001

а ТБК-АП — до (3,55 ± 0,02) нмоль/л (p < 0,001). У дітей, яким проводили виключно базову терапію, також спостерігалось суттєве зниження названих показників: ДК — до (2,01 ± 0,09) у.о. (p < 0,001), а ТБК-АП — до (3,92 ± 0,07) нмоль/л (p < 0,001).

Зниження рівня показників прооксидантної системи можна пояснити активацією ферментативної антиоксидантної системи. Проведені нами дослідження активності ГП показали, що у дітей з проявами НДСТ, які отримували препарат аргініну гідрохлорид активність ГП перебувала в межах нормальних величин ((0,18 ± 0,01) мкмоль/мг, p < 0,001) на відміну від пацієнтів, що отримували тільки базову терапію (Ia підгрупа), де активність ферменту залишалась дещо підвищеною ((0,29 ± 0,01) мкмоль/мг, p < 0,001). У дітей без проявів НДСТ відмічено тенденцію до нормалізації активності ГП у підгрупі, що отримувала аргініну гідрохлорид, — з (0,26 ± 0,01) до (0,21 ± 0,01) мкмоль/мг (p < 0,001). На фоні базової терапії пневмонії

активність глутатіонпероксидази залишається підвищеною після проведеного лікування, що вказує на напруженість антиоксидантної системи в цих пацієнтів. Активність ГР підвищилась у всіх дітей, не досягнувши нормальних значень в жодній підгрупі (p < 0,001). Отже, використання метаболічного препарату аргініну гідрохлориду в комплексному лікуванні дітей з ускладненою пневмонією, як з проявами НДСТ (p < 0,05), так і без них (p < 0,001), сприяло стабілізації системи антиоксидантного захисту в порівнянні з дітьми, що отримували тільки базову терапію.

ВИСНОВКИ

Вивчення перебігу вільнорадикальних процесів в організмі дітей, хворих на ускладнену позалікарняну пневмонію, привертає нашу увагу з метою визначення патогенетичних механізмів розвитку патології та удосконалення терапевтичних підходів. Враховуючи отримані дані стосовно порушень про- та антиоксидантної рівноваги, за-

стосування препарату антиоксидантної і багатовекторної метаболічної дії аргініну гідрохлориду в комплексному лікуванні дітей з ускладненою пневмонією, як з проявами НДСТ, так і без них дозволило встановити його ефективність, що підтверджується зниженням рівня продуктів ПОЛ та стабілізацією ферментів глутатіонової системи у порівнянні з дітьми, що отримували тільки базову терапію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зенков, Н. К. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты / Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Меньшикова. — М. — Наука, 2001. — С. 25–80.
2. Продукти вільнорадикального перекисного окислення та методи їх ідентифікації (огляд літератури) / І. Ф. Беленічев, Є. Л. Левицький, С. І. Коваленко [та ін.] // Современные проблемы токсикологии. — 2002. — № 4. — С. 9–13.
3. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия / В. К. Казимирко, В. И. Мальцев, В. Ю. Бутылин, Н. И. Горобец. — К. — Морион, 2004. — 160 с.
4. Сучасні підходи до класифікації пневмонії у дітей / Ю. Г. Антипкін, В. Г. Майданник, В. Ф. Лапшин [та ін.] // Педіатрія, акушерство і гінекологія. — 2010. — Т. 72, № 4. — С. 11–13.
5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 18 від 13 січня 2005 р. «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія». — К., 2005. — 58 с.
6. Милковська-Димитрова Т. Врождена соеденительнотканна малостойкость у децата / Т. Милковська-Димитрова, А. Каракашов. — София. — «Медицина и физкультура», 1987. — 189 с.
7. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани [Руководство для врачей] / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. — СПб. — Элби-СПб, 2009. — 704с.
8. Андреева, Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкин // Лабораторное дело. — 1988. — № 11. — С. 41–43.
9. Практикум з біологічної хімії / під ред. О. Я. Склярова. — К.: Здоров'я, 2002. — 296 с.
10. Чучалин, А. Г. Система оксиданты-антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции / А. Г. Чучалин // Пульмонология. — 2004. — № 3. — С. 111–116.
11. Овсянникова Л. Антиоксидантные препараты: проблема выбора / Л. Овсянникова, Е. Носок // Доктор. — 2003. — №1 — С. 74–76.