

УДК 616.24-002-008.93-053.2-074/-078

Б.А. Насібуллін², Л.І. Коваль¹, Г.О. Корецька³
Цито-енергетичний статус у дітей
при позалікарняній пневмонії

¹Одеський національний медичний університет, Україна²ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології Міністерства охорони здоров'я України», м. Одеса³КУ «Міська дитяча лікарня імені академіка Б.Я. Резніка», м. Одеса, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.5(93):33-36; doi 10.15574/SP.2018.93.33

Мета: оцінити цито-енергетичний статус при позалікарняній пневмонії (ПП) у дітей.**Матеріали і методи.** Обстежено 63 дитини з діагнозом ПП, які були розподілені на три вікові групи: 1-а (n=21) — від 1 до 6 років, 2-а (n=22) — від 7 до 13 років, 3-я (n=20) — від 14 до 18 років. Активність лактатдегідрогенази (ЛДГ), сукцинатдегідрогенази (СДГ), малатдегідрогенази (МДГ), глутаматдегідрогенази (ГДГ) визначали цитохімічним методом у лімфоцитах. Розраховували співвідношення ЛДГ/СДГ.**Результати.** Аналіз активності мітохондріальних дегідрогеназ встановив, що інактивація МДГ була типовою для дітей з ПП усіх вікових груп. У дітей 1-ї групи з ПП спостерігалася активація анаеробного енергосинтезу, на що вказувало підвищення активності ЛДГ у 1,6 разу та ЛДГ/СДГ у 1,7 разу. У хворих 2-ї групи з ПП встановлено пригнічення циклу Кребса у вигляді зниження активності МДГ у 1,6 разу та ГДГ у 2 рази. У дітей 3-ї групи ПП супроводжувалася інактивацією СДГ у 1,5, ГДГ — у 2 та МДГ у 1,7 разу та підвищенням ЛДГ/СДГ у 1,5 разу, що вказує на активацію анаеробного енергообміну. Встановлено кореляційний зв'язок між зниженням показника сатурації кисню в крові дітей з ПП та активністю СДГ (rs 0,46), ЛДГ (rs 0,56) та ГДГ (rs 0,58) p<0,01.**Висновки.** У дітей з ПП зафіксовано підвищення співвідношення ЛДГ/СДГ, зниження активності МДГ та ГДГ, що вказує на активацію анаеробного енергосинтезу та пригнічення циклу Кребса. Найбільш виразний енергодефіцит виявлено у дітей з ПП 1-ї та 3-ї вікової групи. Встановлено кореляційний зв'язок між показником сатурації крові киснем у дітей з ПП та функціонуванням циклу Кребса.**Ключові слова:** позалікарняна пневмонія, діти, енергетичний метаболізм.**Cyto-energetic status in children with community-acquired pneumonia****B.A. Nasibullin², L.I. Koval', G.O. Koretska³**¹Odesa National Medical University, Ukraine²SI «Ukrainian Scientific-Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneology MoH of Ukraine», Odesa, Ukraine³CI «Reznik City Children's Hospital», Odesa, Ukraine**Objective:** to evaluate the cytoenergetic status of children with community-acquired pneumonia (CAP).**Materials and methods.** In total 63 children with diagnosed CAP were examined and divided into three age groups: group 1 (n=21) comprised children aged from 1 to 6 years, group 2 (n=22) included patients from 7 to 13 years, and group 3 (n=20) - from 14 up to 18 years. The cytochemical method was employed to detect the activity of lactate dehydrogenase (LDH), succinate dehydrogenase (SDH), malate dehydrogenase (MDH), and glutamate dehydrogenase (GDH) in lymphocytes. The LDH/SDH ratio was also calculated.**Results.** Analysis of the mitochondrial dehydrogenases activity showed that inactivation of MDH was typical for children with CAP of all age groups. Activation of anaerobic energy synthesis was observed in the children of group 1 with CAP, as indicated by a 1.6-fold activity increase in LDH and a 1.7-fold increase in LDH/SDH ratio. In patients of the 2nd group with CAP, the Krebs cycle inhibition was found as represented by a 1.6-fold decreased activity in MDH and twofold decrease in GDH. CAP in children of the group 3 was associated with inactivation of SDH by 1.5 times, half as large of GDH and MDH by 1.7 times against the background of the LDH/SDH ratio increase by 1.5 times, which indicates the anaerobic energy metabolism activation. A correlation was established between the decrease in oxygen saturation in blood of children with CAP and SDH (rs 0.46), LDH (rs 0.56) and GDH activity (rs 0.58), p<0.01.**Conclusions.** In children with CAP, an increase in LDH/SDH ratio, a decrease in MDH and GDH, which indicate activation of anaerobic energy metabolism and inhibition of the Krebs cycle were determined. The most significant energy deficiency was detected in the children of the first and the third age groups. A correlation between the oxygen saturation of blood in children with CAP and of the Krebs cycle functioning was established.**Key words:** community-acquired pneumonia, children, energy metabolism.**Цито-енергетический статус у детей при внебольничной пневмонии****Б.А. Насибуллин², Л.И. Коваль¹, А.А. Корецкая³**¹Одесский национальный медицинский университет, Украина²ГУ «Украинский научно-исследовательский институт медицинской реабилитации и курортологии Министерства здравоохранения Украины», г. Одесса³КУ «Городская детская больница имени академика Б.Я. Резника», г. Одесса, Украина**Цель:** оценить цито-енергетический статус при внебольничной пневмонии (ВП) у детей.**Материалы и методы.** Обследовано 63 ребенка с диагнозом ВП, которые были распределены на три возрастные группы: 1-я (n=21) — от 1 до 6 лет, 2-я (n=22) — от 7 до 13 лет, 3-я (n=20) — от 14 до 18 лет. Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), сукцинатдегидрогеназы (СДГ), малатдегидрогеназы (МДГ), глутаматдегидрогеназы (ГДГ) определяли в лимфоцитах цитохимическим методом. Рассчитывали соотношение ЛДГ/СДГ.**Результаты.** Анализ активности митохондриальных дегидрогеназ показал, что инактивація МДГ была типична для детей с ВП всех возрастных групп. У детей 1-й группы с ВП наблюдалась активация анаэробного энергосинтеза, на что указывало повышение активности ЛДГ в 1,6 раза и ЛДГ/СДГ в 1,7 раза. У больных 2-й группы с ВП установлено угнетение цикла Кребса в виде снижения активности МДГ в 1,6 раза и ГДГ — в 2 раза. У детей 3-й группы ВП сопровождалась инактивацией СДГ в 1,5, ГДГ — в 2 и МДГ — в 1,7 раза и повышением ЛДГ/СДГ в 1,5 раза, что указывает на активацию анаэробного энергообмена. Установлена корреляционная связь между снижением показателя сатурации кислорода в крови детей с ВП и активностью СДГ (rs 0,46), ЛДГ (rs 0,56) и ГДГ (rs 0,58) p<0,01.**Выводы.** У детей с ВП зафиксировано повышение соотношения ЛДГ/СДГ, снижение активности МДГ и ГДГ, что указывает на активацию анаэробного энергосинтеза и угнетение цикла Кребса. Наиболее выраженный энергодефицит выявлен у детей с ВП 1-й и 3-й возрастной группы. Установлена корреляционная связь между показателем сатурации крови кислородом и функционированием цикла Кребса у больных ВП детей.**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, дети, энергетический метаболізм.

Вступ

Позалікарняна пневмонія (ПП) є причиною щорічної загибелі близько 900 тисяч дітей у віці від 0 до 5 років, що становить майже 15% смертей у даній віковій групі в усьому світі [7]. В Україні фіксується до 80 000 випадків пневмонії у дітей, і летальність становить від 1,5 до 6 на 10 000 дитячого населення [2]. Таким чином, ПП залишається поширеною інфекційною хворобою у дітей, а отже патофізіологічні механізми даного захворювання потребують подальшого вивчення. Одним із таких напрямків є визначення індивідуального біоенергетичного статусу на тлі запального процесу в легеневій тканині [1].

Обумовлені імунною відповіддю реакції являють собою енергоємні процеси біосинтезу. Мітохондрія є центральним вузлом метаболізму клітини, який регулює виробництво енергії шляхом координації ланцюга перенесення електронів і циклу трикарбонових кислот, крім того дана органела виконує біосинтетичну і сигнальну функції [6,10]. Під час активації імунної клітини відбувається зміна клітинного метаболізму від катаболічної до анаболічної програми обміну речовин. У катаболічних станах макромолекули повністю деградують і транспортуються через шляхи, які генерують енергію для отримання АТФ, підтримки клітинного гомеостазу та забезпечення довгострокової виживаності клітини у стані спокою. А в анаболічному стані клітинний метаболізм реорганізується, щоб врівноважити потреби в АТФ з потребою у метаболічних інтермедіатах, які необхідні для синтезу макромолекул. Так лімфоцит перетворюється з відносно інертної клітини у клітину, що бере участь в активному зростанні і проліферації, продукуючи велику кількість ефекторних молекул [6,8,9,11].

Імунні клітини циркулюють по всьому тілу, протягом імунної відповіді вони проходять через різні тканини, що містять різноманітні умови доступності поживних речовин та кисню, при цьому забезпечують захист від патогенів та підтримують гомеостаз тканин [8,9].

У зв'язку з тим, що на етапах дозрівання дитячого організму метаболічні процеси зазнають значної модифікації, актуальним є вивчення мітохондріальної дисфункції при пневмонії у дітей різних вікових груп.

Мета: оцінити цито-енергетичний статус при пневмонії у дітей з урахуванням вікового фактору.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження проводилося на базі Одеської міської дитячої лікарні імені академіка Б.Я. Резніка. Під наглядом перебували 63 дитини з ПП, госпіталізовані у пульмонологічне відділення. Діти були розподілені на три вікові групи: 1 група (21) — від 1 до 6 років, 2 група (22) — від 7 до 13 років, 3 група (20) — від 14 до 18 років. Критерії включення: рентгенологічно підтверджена ПП, вік від 1 до 18 років. Критерії виключення: наявність вродженої та спадкової патології серцево-судинної та дихальної систем, хронічне захворювання дихальної та серцево-судинної систем, імунодефіцитний стан. Обстеження та лікування проводилося відповідно до наказу МОЗ України № 18 «Протокол лікування дітей з пневмонією».

Групи порівняння становили умовно здорові діти відповідного віку.

Аналіз індивідуального цито-енергетичного статусу проводили шляхом оцінки активності мітохондріальних дегідрогеназ цитохімічним методом у модифікації Клембовського. Субстратом для дослідження служили лімфоцити, виділені з периферичної крові. Оцінювали активність сукцинатдегідрогенази (СДГ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), малатдегідрогенази (МЛТ), глутаматдегідрогенази (ГДГ) в умовних одиницях, які відповідають середній кількості гранул формазану. Також розраховували співвідношення ЛДГ/СДГ — інтегральний показник напрямків зрушень в енергетичному метаболізмі лімфоцитів [5].

Насичення крові киснем оцінювали шляхом пульсоксиметрії. Збір крові для дослідження проводився в першу добу госпіталізації.

Отримані дані підлягали аналізу за допомогою описової та порівняльної статистики із застосуванням параметричних або непараметричних методів відповідно до типу розподілу ознаки закону нормального розподілу.

При порівнянні середніх величин у сукупностях із нормальним розподілом ознаки розраховувався t-критерій Стьюдента. Надійність різниці між незалежними сукупностями у випадку відмінного від нормального розподілу ознаки визначали за допомогою U-критерію Манна—Вітні. Для встановлення наявності та сили зв'язку між показниками розраховували коефіцієнт кореляції Спірмена. Відмінності вважали статистично достовірними при $p < 0,05$.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним коміте-

Таблиця 1

Характеристика цито-енергетичного статусу при позалікарняній пневмонії у дітей

| Група | Активність ферменту (у.о.) | | | | ЛДГ/СДГ індекс |
|---------------------|----------------------------|-----------|-----------|-----------|----------------|
| | СДГ | МДГ | ЛДГ | ГДГ | |
| Діти з ПП (n=63) | 2,34±0,57 | 2,84±0,53 | 4,67±1,22 | 2,18±0,64 | 1,85±0,27 |
| Здорові діти (n=57) | 2,85±0,36 | 4,52±0,59 | 3,60±0,64 | 3,61±0,24 | 1,24±0,09 |
| p | >0,05 | <0,05 | >0,05 | <0,05 | <0,05 |

том (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз результатів дослідження активності окислювально-відновних ферментів лімфоцитів у дітей з ПП не виявив значного зсуву в активності СДГ і ЛДГ, однак розрахунок співвідношення ЛДГ/СДГ показав достовірне підвищення цього індексу відносно контролю. Отже, можна припустити, що достатньої метаболізації пірувату в циклі Кребса не відбувалося, і його надлишок служив субстратом анаеробного енергосинтезу. Крім того, порушення цито-енергетичного обміну, обумовленого запальним процесом, маніфестувало інактивацією ГДГ та МДГ — ферментів, що виконують анаплеротичну функцію для циклу Кребса (табл.1).

Слід зазначити, що ГДГ використовує як НАД+, так і НАДФ+, що дозволяє ферменту грати роль і у катаболічних, і у синтетичних процесах. Пригнічення даного ферменту у дітей з ПП свідчить не тільки про зрушення в біоенергетичному статусі клітини, але й про значне зниження синтетичної функції, яка є ключовою при імунній відповіді.

Зниження активності МДГ при ПП також є відображенням дезадаптації у системі енергопродукції. Інгібування МДГ тягне за собою наступні зрушення у системі цитоенергетики: зниження залучення додаткових субстратів до циклу Кребса, блокування можливості роботи циклу Кребса в зворотному режимі з метою компенсації енергодефіциту.

Аналіз активності окислювально-відновних ферментів з урахуванням вікового фактору встановив, що інактивація МДГ була типовою для дітей з ПП усіх вікових груп.

У дітей 1-ї вікової групи з ПП спостерігалася активація анаеробного шляху енергосинтезу, на що вказувало достовірне підвищення активності ЛДГ у 1,6 разу та ЛДГ/СДГ співвідношення — у 1,7 разу (табл. 2).

Цито-енергетичний статус при ПП у хворих 2-ї вікової групи характеризувався незначним пригніченням циклу Кребса у вигляді зниження активності МДГ у 1,6 разу та ГДГ — у 2 рази (табл. 2).

Позалікарняна пневмонія у дітей 3-ї вікової групи супроводжувалася пригніченням аеробного шляху енергосинтезу, на що вказує зниження активності СДГ у 1,5 разу, ГДГ — у 2 рази й МДГ — у 1,7 разу. Зафіксоване підвищення в 1,5 рази співвідношення ЛДГ/СДГ свідчило про анаеробний шлях енергообміну для компенсації енергодефіциту (табл. 2).

Аналіз взаємозв'язку між показником насичення крові киснем та активністю окислювально-відновних ферментів циклу Кребса встановив прямий кореляційний зв'язок помірної сили між зниженням показника сатурації кисню в крові дитини з ПП і активністю СДГ (rs 0,46), ЛДГ (rs 0,56) та ГДГ (rs 0,58) у лімфоцитах (p<0,01). Кореляційний зв'язок між показником сатурації кисню у крові та активністю МДГ у лімфоцитах не зафіксовано.

При проведенні кореляційного аналізу з урахуванням вікового фактору зафіксовані наступні особливості. Кореляційний аналіз

Таблиця 2

Вікові особливості цито-енергетичного статусу при позалікарняній пневмонії у дітей

| Група | Активність ферменту (у.о.) | | | | ЛДГ/СДГ індекс |
|---------------------------------|----------------------------|------------|------------|------------|----------------|
| | СДГ | МДГ | ЛДГ | ГДГ | |
| Діти з ПП 1–6 років (n=21) | 2,46±0,55 | 3,14±0,51* | 5,98±1,13* | 2,82±0,99 | 2,12±0,22* |
| Здорові діти 1–6 років (n=18) | 2,75±0,18 | 4,86±0,14* | 3,63±0,45* | 3,66±0,10 | 1,26±0,15* |
| Діти з ПП 7–13 років (n=22) | 2,59±0,41 | 2,82±0,59* | 3,81±0,69 | 1,78±0,55* | 1,33±0,83 |
| Здорові діти 7–13 років (n=20) | 2,87±0,32 | 4,47±0,26* | 3,22±0,55 | 3,76±0,11* | 1,12±0,21 |
| Діти з ПП 14–18 років (n=20) | 2,03±0,56* | 2,43±0,54* | 4,34±0,64 | 1,86±0,49* | 2,05±0,54* |
| Здорові діти 14–18 років (n=19) | 2,95±0,35* | 4,23±0,34* | 3,95±0,45 | 3,80±0,12* | 1,33±0,34* |

Примітка: * — достовірність різниці показників у дітей з ПП та здорових відповідних вікових груп при p<0,05.

результатів обстеження дітей з ПП 1-ї вікової групи показав наявність зворотного кореляційного зв'язку помірної сили між показником сатурації кисню в крові та активністю ЛДГ ($r_s -0,64$), а також прямого зв'язку з активністю ГДГ ($r_s 0,62$) $p < 0,01$. У 3-й віковій групі виявлено помірний прямий кореляційний зв'язок між падінням сатурації кисню в крові хворого та зниженням активності СДГ ($r_s 0,68$) і ГДГ ($r_s 0,62$) $p < 0,01$. Слід зазначити, що для дітей 2-ї вікової групи не було встановлено зв'язку між рівнем сатурації кисню в крові та активністю ферментів енергетичного метаболізму.

Встановлені взаємозв'язки свідчать про вплив показника сатурації крові киснем у хворих на ПП дітей дошкільного та підліткового віку на функціонування циклу Кребса та перехід на анаеробний тип енергосинтезу.

Отримані результати вказують на те, що у дітей 1-ї і 3-ї вікових груп при ПП відзначається більш виразний енергодефіцит. Слід зазначити, що цим віковим періодам притаманна висока напруженість енергетичного обміну, пов'язана з активним ростом. Крім того, ці періоди відрізняються вразливістю енергетичного метаболізму: у дітей молодшого віку цьому сприяє незрілість ферментних та регуляторних систем, а підліткового віку — перебудова

ва метаболізму під впливом статевих гормонів [4]. Відносну стійкість біоенергетичного статусу дітей 2-ї вікової групи з ПП можна пов'язати зі стабілізацією метаболізму та накопиченням енергетичних резервів організму, а також такими фізіологічними особливостями, як відносно великий розмір серця й обсяг циркулюючої крові [3,4].

Висновки

1. У дітей з ПП зафіксовано підвищення співвідношення ЛДГ/СДГ, зниження активності МДГ та ГДГ, що вказує на активацію анаеробного шляху енергосинтезу та пригнічення циклу Кребса.

2. Найбільш виразний дисбаланс у системі енергопродукції виявлено у дітей з ПП віком від 1 до 6 років та від 14 до 18 років.

3. Встановлено кореляційний зв'язок між показником сатурації крові киснем у хворих на ПП дітей віком від 1 до 6 років та від 14 до 18 років та функціонуванням циклу Кребса.

Перспективи подальших досліджень: розробити клініко-лабораторні критерії для виділення категорії дітей з порушеннями енергетичного обміну при ПП у різних вікових групах та обґрунтувати диференційовані підходи для корекції виявлених змін.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Клембовский НВ, Сухоруков ВС. (1997). Митохондриальная недостаточность у детей. Архив патологии. 5(59) : 3—7.
2. Марушко ЮВ, Крамарев СО, Шеф ГГ. (2013). Захворювання органів дихання у дітей. Невідкладні стани у дитячій пульмонології. Київ: Харків Планета-Принт. 313.
3. Масловская АА. (2010). Особенности липидного обмена у детей. Журнал ГрГМУ. 2(30) : 12—15.
4. Тамбовцева РВ. (2011). Физиологические основы развития двигательных качеств Новые исследования. 1(26) : 5—14.
5. Хундерякова НВ, Ячкула ТВ, Федотчева НИ и др. (2017). Высокочувствительный неповреждающий способ выявления состояния митохондрий в организме путем их исследования внутри лимфоцитов крови на мазке выявление больших различий при лейкозах и миопатиях у больных детей по сравнению со здоровыми. Медицинский алфавит. 2; 20 (317) : 27—30.
6. Jin HS, Suh HW, Kim SJ, Jo EK. (2017). Mitochondrial Control of Innate Immunity and Inflammation. Immune Network. 17 (2) : 77—88.
7. Le Roux D, Zarf J. (2017). Community-acquired pneumonia in children - a changing spectrum of disease. Pediatr Radiol. 47: 1392—1398.
8. Loftus R, Finlay D. (2016). Immunometabolism: Cellular Metabolism Turns Immune Regulator. The Journal of Biological Chemistry. 291 (1) : 1—10.
9. Tung Chao, Haiping Wang, Ping-Chih Ho (2017). Mitochondrial Control and Guidance of Cellular Activities of T Cells. Frontiers in Immunology. 8 : 473.
10. Weinberg SE, Sena LA, Chandel NS. (2015). Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity. Immunity. 42(3) : 406—417.
11. Yoon BR, Oh YJ, Kang SW, Lee EB, Lee WW. (2018, Jan). Role of SLC7A5 in Metabolic Reprogramming of Human Monocyte/Macrophage Immune Responses. Frontiers in Immunology. 25;9 :53.

Сведения об авторах:

Насибуллин Борис Абдулаевич — д.мед.н., проф., гл.н.с. отдела фундаментальных исследований ГУ «Украинский научно-исследовательский институт медицинской реабилитации и курортологии МЗ Украины». Адрес: г. Одесса, пер. Лермонтовский, 6; тел. (048) 728 06 53.

Коваль Лариса Ивановна — аспирант каф. педиатрии №3 с последипломной подготовкой Одесского НМУ. Адрес: г. Одесса, ул. Дача Ковалевского, 81; тел. (048) 233 98 19.

Корещая Анна Александровна — зав. лабораторией КУ «Городская детская больница имени академика Б.Я. Резника». Адрес: г. Одесса, ул. Дача Ковалевского, 81; тел. (048) 233 98 19.

Статья поступила в редакцию 01.03.2018 г., принята к печати 08.09.2018 г.