

Статья поступила в редакцию 18.10.2017 г.

Гончарова Т.А.

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
г. Донецк, Украина*

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ЗВЕНА КЛЕТОЧНОГО ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС

Цель исследования – изучение особенностей функционального состояния метаболического звена клеточного энергетического обмена при неосложненной и осложненной внебольничной пневмонии у детей с перинатальным поражением ЦНС.

Материалы и методы. Обследовано 87 детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет с внебольничной пневмонией (ВП) и сопутствующим поражением ЦНС. Пациенты распределены на 2 группы. В состав I группы вошли 44 ребенка (56,6 %) с осложненным течением ВП. II группа состояла из 43 больных (49,4 %) с неосложненным течением пневмонии. У па-

циентов определяли характер нарушений метаболического звена клеточного энергетического обмена по данным содержания лактата и пирувата в крови. В исследовании использовали автоматический биохимический анализатор COBAS INTEGRA 400 plus и спектрофотометр ПЭ-5300 ВИ.

Результаты и их обсуждение. Средние значения содержания лактата и пирувата в крови и определение коэффициента их соотношения у больных в обеих группах показали, что наибольшее значение коэффициента ($20,4 \pm 0,72$) установлено среди детей с перинатальным поражением ЦНС, у которых пневмония характеризовалась тяжелым осложненным течением. В группе пациентов с неосложненным течением ВП изучаемый показатель составил $16,2 \pm 0,49$ ($p < 0,001$), а в контрольной группе – $9,8 \pm 0,30$.

Заключение. При осложненной пневмонии доминирующим метаболизмом является анаэробный гликолиз, указывающий на декомпенсацию энергетического гомеостаза организма больных, а также свойственные им, наряду с гипоксемией, гиперкапнией, выраженные метаболические нарушения в виде лактоацидоза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: внебольничная пневмония; дети раннего возраста; перинатальное поражение ЦНС; лактат; пируват.

Goncharova T.A.

Donetsk National Medical University of M. Gorky, Donetsk, Ukraine

FUNCTIONAL STATUS OF METABOLIC COMPONENT OF CELLULAR ENERGY METABOLISM BY COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN WITH PERINATAL AFFECTION OF CNS

The aim of this study – to investigate the characteristics of the functional state of the metabolic level of cell energy metabolism in uncomplicated and complicated community-acquired pneumonia in children with perinatal CNS involvement.

Materials and methods. There were examined 87 children aged from 6 months to 3 years with community-acquired pneumonia (CAP) and associated CNS involvement. The patients were divided into 2 groups. The I group consisted of 44 children (56,6 %) with complicated course of CAP. The II group consisted of 43 patients (49,4 %) with uncomplicated pneumonia. Under the data of content of lactate and pyruvate in blood there was determined the character of disorders of metabolic level of cell energy metabolism. The automated biochemical analyzer COBAS INTEGRA 400 plus and a spectrophotometer PE-5300 VI were used in the study.

Results and their discussion. The average values of the content of lactate and pyruvate in blood and determination of their ratio in patients in both groups showed that the greatest coefficient value ($20,4 \pm 0,72$) was among children with perinatal CNS involvement, who had the severe complicated course the pneumonia. In the group of patients with uncomplicated CAP course test characteristic was $16,2 \pm 0,49$ ($p < 0,001$) and in the control group – $9,8 \pm 0,30$.

Conclusion. In complicated pneumonia dominant metabolism is anaerobic glycolysis indicating decompensation of energy homeostasis of patients' body, as well as attributable to them expressed metabolic disorders in form of lactat acid acidosis along with hypoxemia, hypercapnia.

KEY WORDS: community-acquired pneumonia; young children; perinatal CNS damage; lactate; pyruvate.

По данным экспертов ВОЗ пневмония является главной причиной детской смертности во всем мире. В последнее десятилетие, благодаря изучению вопросов этиологии, патогенеза и диагностики внебольничной пневмонии (ВП), удалось существенно изменить представление о многих аспектах данной проблемы, оптимизировать диагностическую и лечебную тактику [1-7]. Вместе с тем, несмотря на современные достижения, заболеваемость ВП во многих регионах стран ближнего и дальнего зарубежья еще остается на достаточно высоком уровне. Это определяет необходимость дальнейшего углубленного исследования нарушенных патогенетических механизмов заболевания и поиска соответствующих способов их коррекции. В последние годы в педиатрии активно изучается научное направление, связанное с изучением энергетических процессов различных уровней как основы или фона для многих заболеваний [8-9].

В этой связи, одной из актуальных задач следует считать изучение у детей с ВП функционального состояния метаболического звена клеточного энер-

гетического обмена (КЭО). Особый научно-практический интерес будет представлять исследование состояния данного звена КЭО у детей раннего возраста с сопутствующим перинатальным поражением ЦНС.

Цель работы – изучение особенностей функционального состояния метаболического звена клеточного энергетического обмена при неосложненной и осложненной внебольничной пневмонии у детей с перинатальным поражением ЦНС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 87 детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет с внебольничной пневмонией (ВП) и сопутствующим поражением ЦНС. Пациенты были распределены на 2 группы. В состав первой группы (основной) вошли 44 ребенка (56,6 %) с осложненным течением ВП. Вторая группа (сравнения) состояла из 43 больных (49,4 %) с неосложненным течением пневмонии. Наряду с общепринятым клинико-лабораторным и рентгенологическим обследованием, определяли частоту и характер нарушений метаболического звена КЭО по данным о состоянии активности анаэробного гликолиза путем изучения содержания лактата (молочная кислота) и пирувата (пирувиноградная кислота) в крови, а также по определению показателя их соотношения (лактат/пируват).

Уровень лактата в крови больных пневмонией определяли путем использования автоматического биохимического анализатора.

Корреспонденцию адресовать:

ГОНЧАРОВА Татьяна Александровна,
83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16,
ДонНМУ им. М. Горького.
Тел.: +38-050-347-82-62.
E-mail: tania.silva@mail.ru

мического анализатора COBAS INTEGRA 400 plus). Определение содержания пировиноградной кислоты в крови осуществляли на спектрофотометре ПЭ-5300ВИ.

Контрольную группу составили 23 здоровых ребенка в возрасте от 6 месяцев до 3 лет.

Статистическая обработка материала обследования выполнена с помощью прикладных программ «STATISTICA v.7.0 © STATSOFT» с использованием критерия в модификации Пирсона [11].

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех родственников больных детей получено письменное информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В областную детскую клиническую больницу дети поступали, как правило, в тяжелом (59 больных – 67,8 %) и очень тяжелом (20 – 23 %) состоянии. Только в 8 случаях (9,2 %) состояние было оценено как средней тяжести. Из числа гнойных и негнойных осложнений наиболее часто диагностировали плеврит (26 больных – 59 %). Пневмоторакс развился у 5 пациентов (11,4 %), единичные абсцессы констатировали в двух случаях (4,5 %).

У 14 детей имели место признаки токсико-септического состояния (31,8 %). У 2-х больных наблюдались проявления ДВС-синдрома (4,5 %). Различной степени выраженности одышка, преимущественно смешанного характера, зарегистрирована у всех детей. При поступлении оксигенозависимость наблюдалась во всех случаях с показателем сатурации кислорода у больных в пределах 80-88 %.

Известно, что в анаэробных условиях, при недостаточном поступлении кислорода, пируват преобразуется в лактат. В условиях пневмонического процесса, на фоне гипоксии и вследствие уменьшения доставки кислорода к тканям, весьма ожидаемым было развитие лактоацидоза.

Исследование содержания лактата в крови у обследованных детей с ВП свидетельствовало об отчетливых нарушениях его допустимого содержания. У всех больных обнаружены показатели, превышающие референтные значения, в том числе: с умеренной (от 2,21 ммоль/л до 2,70 ммоль/л) или высокой (от 2,71 ммоль/л и более) степенью нарушения содержания лактата. При этом референтный интервал, определяющий нормальное значение молочной кислоты (МК), составляет от 0,50 ммоль/л до 2,20 ммоль/л.

При конкретном рассмотрении значений содержания МК у детей с осложненным и неосложненным течением ВП выяснилось, что средний показатель содержания лактата в крови у детей I группы составил $2,78 \pm 0,26$ ммоль/л (табл. 1).

Данный показатель оказался статистически существенно выше ($p \leq 0,001$), не только по сравнению с соответствующим показателем детей контрольной группы ($0,65 \pm 0,06$ ммоль/л), но и по отношению к показателю, установленному у больных с неосложненной пневмонией ($1,46 \pm 0,14$ ммоль/л; $p \leq 0,001$).

Что касается степени отклонения от норматива уровня лактата, то у больных осложненной пневмонией выявлено очень выраженное ($t \geq 13,8$; $p \leq 0,001$) увеличение уровня лактата, а у больных неосложненной пневмонией – умеренное ($t \geq 5,3$; $p \leq 0,001$) его увеличение. Следовательно, значимость увеличения лактата в плазме больных осложненной пневмонией в 2,6 раза превышает таковую больных неосложненной пневмонией ($p \leq 0,001$).

Приступая к изложению результатов исследования содержания пирувата необходимо заметить, что пируваты в виде солей пировиноградной кислоты являются конечным продуктом метаболизма глюкозы в процессе гликолиза. Одна молекула глюкозы превращается при этом в две молекулы пировиноградной кислоты. Дальнейший метаболизм пировиноградной кислоты возможен двумя путями – аэробным и анаэробным [12]. В условиях достаточного поступления кислорода пировиноградная кислота превращается в ацетил-кофермент А, являющийся основ-

Таблица 1
Показатели исходного содержания молочной кислоты у детей с внебольничной пневмонией (M ± m)

Table 1
Indices of the initial content of lactic acid in children with community-acquired pneumonia (M ± m)

Группы обследованных детей	Молочная кислота (ммоль/л)
Дети с осложненной пневмонией, n = 44	$2,78 \pm 0,26$, $p \leq 0,001$
Дети с неосложненной пневмонией, n = 43	$1,46 \pm 0,14$, $p \leq 0,001$, $p_1 \leq 0,001$
Дети здоровые (контрольная группа), n = 23	$0,65 \pm 0,06$

Примечание: p - по отношению к соответствующему показателю детей контрольной группы; p₁ - по отношению к соответствующему показателю детей с осложненной пневмонией.

Note: p - with regard to corresponding index of children from the control group; p₁ - with regard to corresponding index of children with complicated pneumonia.

Сведения об авторах:

ГОНЧАРОВА Татьяна Александровна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра педиатрии и неонатологии, ДонНМУ им. М. Горького, г. Донецк, Украина. E-mail: tania.silva@mail.ru

Information about authors:

GONCHAROVA Tatyana Aleksandrovna, candidate of medical sciences, assistant, Department of Pediatrics and Neonatology, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine. E-mail: tania.silva@mail.ru

ным субстратом для серии реакций, известных как цикл Кребса (дыхательный цикл, цикл трикарбоновых кислот).

Применительно к настоящему исследованию следует иметь в виду, что в случаях нарастающей кислородной недостаточности пировиноградная кислота подвергается анаэробному расщеплению с образованием молочной кислоты. При анаэробном дыхании в клетках пируват, образуемый в условиях гликолиза, при помощи фермента лактатдегидрогеназы и кофермента никотинамидадениндинуклеотидфосфата превращается в процессе лактатной ферментации в лактат [12]. Таким образом, гликолитические процессы выполняют роль внутриклеточного компенсаторного механизма образования энергии, активируясь при нарушении процесса оксигенации.

Результаты изучения исходной частоты регистрации нарушенных показателей содержания пирувата у детей с внебольничной пневмонией (ВП) позволили констатировать сходную тенденцию, связанную с определением повышенного содержания лактата преимущественно у детей с тяжелым, осложненным течением пневмонии. Так, более высокие и значимые показатели пирувата наблюдались среди больных, у которых наблюдалось, во-первых, двухстороннее поражение легких, во-вторых – деструктивные формы пневмонии с проявлениями синдрома системного воспалительного ответа и, наконец, более выраженные признаки поражения ЦНС. Таких пациентов оказалось 31 из 44 (70,5 %). В остальных случаях (29,5 %) показатели повышенного содержания пирувата соответствовали умеренной степени нарушения. В группе детей с неосложненным течением пневмонии высокие показатели зарегистрированы только в каждом десятом случае (11,6 %; $p < 0,001$), т.к. в подавляющем большинстве исследований преобладали значения пирувата в крови, соответствующие умеренной степени отклонения.

Конкретные средние значения, отражающие содержание пирувата в крови, распределились следующим образом. В I группе показатель оказался равным $0,14 \pm 0,007$ ммоль/л, во II группе – $0,094 \pm 0,003$ ммоль/л. В то же время изучаемый показатель у здоровых детей контрольной группы составил $0,05 \pm 0,001$ ммоль/л. При этом уровень пирувата оказался достоверно выше, как по сравнению с контролем ($p < 0,001$), так и с большими неосложненной пневмонией ($p < 0,001$).

Анализ степени отклонения от нормального значения содержания пирувата показал, что у детей с осложненной пневмонией имело место очень выраженное ($t < 13,8$; $p < 0,001$), а у больных неосложненной пневмонией выраженное ($t < 8,1$; $p < 0,001$) увеличение пирувата. Выяснилось также, что значимость повышения уровня пирувата у больных осложненной пневмонией в 1,7 раза оказалась выше, чем у пациентов с неосложненной пневмонией ($p < 0,001$).

Располагая полученными средними значениями содержания лактата и пирувата в крови обследованных больных в обеих группах, определение коэффициента их соотношения показало (табл. 2), что наибольшее значение ($20,4 \pm 0,72$) установлено среди детей с перинатальным поражением ЦНС, у которых пневмония характеризовалась тяжелым осложненным течением. В группе пациентов с неосложненным течением ВП изучаемый показатель составил $16,2 \pm 0,49$ ($p < 0,001$), а в контрольной группе – $9,8 \pm 0,30$. При этом следует заметить, что в нормальных, физиологических условиях соотношение между лактатом и пируватом постоянное и выражается отношением 10 : 1 [1].

Резюмируя результаты исследования функционального состояния метаболического звена клеточного энергетического обмена путем определения содержания лактата и пирувата в крови у детей с ВП, следует констатировать их повышение во всех без исключения случаях. Преимущественно высокие значения показателя лактата и пирувата в крови наблюдаются у больных с тяжелым, осложненным течением ВП, особенно в случаях развития деструктивных форм и проявлений системного воспалительного ответа.

Однако учитывая, что у пациентов обеих групп отмечено повышение содержания как пирувата, так и лактата, полученные значения коэффициента лактат/пируват не могут адекватно отразить характер нарушений метаболического звена энергетического обмена организма больных детей. В этом плане более информативным может явиться показатель соотношения, степени увеличения пирувата и лактата, определяемый с помощью t-критерия (рис.).

Как следует из рисунка, у больных неосложненной пневмонией степень уровня пирувата ($t = 8,1$) выше, чем увеличение содержания лактата ($t = 5,3$), вследствие чего показатель их соотношения имел значение ниже единицы (0,65). У больных с осложнен-

Таблица 2
Показатели исходного содержания лактата, пирувата и их соотношения у детей с внебольничной пневмонией (M ± m)
Table 2
Indices of the initial content of lactate, pyruvate and their ratio in children with community-acquired pneumonia (M ± m)

Группы обследованных детей	Лактат (ммоль/л)	Пируват (ммоль/л)	Лактат/Пируват
Дети с осложненной пневмонией, n = 44	$2,86 \pm 0,11$ $p < 0,001$	$0,14 \pm 0,02$ $p < 0,001$	$20,4 \pm 0,72$
Дети с неосложненной пневмонией, n = 43	$1,46 \pm 0,04$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$0,09 \pm 0,003$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$16,2 \pm 0,49$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Дети здоровые (контрольная группа), n = 23	$0,67 \pm 0,03$	$0,05 \pm 0,001$	$9,8 \pm 0,30$

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

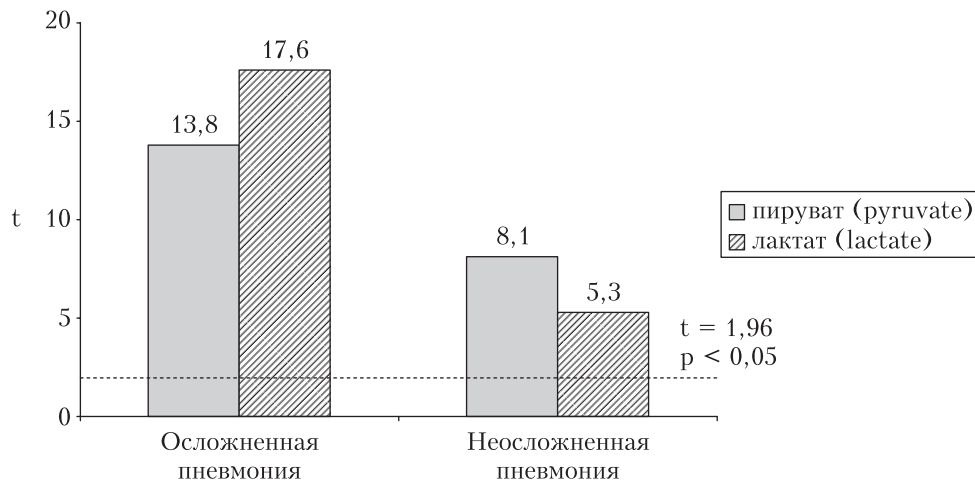
Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Рисунок

Соотношение степени увеличения содержания пирувата и лактата у детей с внебольничной пневмонией

Figure

The ratio of the increase range of the content of pyruvate and lactate in blood of children with community-acquired pneumonia



ной пневмонией, наоборот, степень увеличения уровня пирувата ($t = 13,8$) оказалась ниже, чем лактата ($t = 17,6$), в связи с чем показатель приобрел значение больше единицы (1,78). Из этого следует, что при неосложненной пневмонии только часть пирувата превращается в лактат, а часть, по-видимому, превращается обратно в глюкозу в процессе глюконеогенеза. Последнее свидетельствует о явлениях компенсации среди больных данной группы.

У пациентов осложненной пневмонией не только весь пируват превращается в лактат, но и происходит накопление последнего за счет несбалансированности этих процессов. Это свидетельствует о том, что при осложненной пневмонии доминирующим метаболизмом является анаэробный гликолиз, указывающий на декомпенсацию энергетического гомеостаза организма больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует полагать, что в очаге пневмонического воспаления метаболизм углеводов претерпевает очевидные изменения, выражающиеся в преобладании процессов гликолиза. В свою очередь, активация процессов анаэробного гликолиза сопровождается накоплением в клетках и во внеклеточной жидкости избыточного содержания промежуточных продуктов этого процесса, в т.ч. лактата, что объясняет формирование метаболического ацидоза у детей раннего возраста, страдающих пневмонией. Подводя итоги настоящего исследования необходимо констатировать, что осложненное течение пневмонии у детей с сопутствующим поражением ЦНС, наряду с гипоксемией, гиперкапнией, сопровождается выраженными метаболическими нарушениями в виде лактоацидоза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Community-acquired pneumonia in children. Clinical recommendations. М.: Layout original, 2015. 64 p. Russian (Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. М.: Оригинал-макет, 2015. 64 с.)
2. Герпе NA, Malakhov AB, Volkov IK, Kozlova LV, Dronov IA. On the issue of the further development of the scientific and practical program on community-acquired pneumonia in children. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2014; 22(3):188-193. Russian (Герпе Н.А., Малахов А.Б., Волков И.К., Козлова Л.В., Дронов И.А. К вопросу о дальнейшем развитии научно-практической программы по внебольничной пневмонии у детей //Русский медицинский журнал. 2014. Т. 22, № 3. С. 188-193.)
3. Tatochenko VK. Diseases of the respiratory system in children: a practical guide. М.: «Педиатр», 2012. 480 p. Russian (Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство. М.: «Педиатр», 2012. 480 с.)
4. Zar HJ, Madhi SA, Aston SJ, Gordon SB. Pneumonia in low and middle income countries: progress and challenges. *Thorax*. 2013; 68: 1052-1056.
5. Leung DT, Chisti MJ, Pavia AT. Prevention and Control of Childhood Pneumonia and Diarrhea. *Pediatr. Clin. N. Am.* 2016; 63: 67-79.
6. Esposito S, Patria MF, Tagliabue C et al. CAP in children. European Respiratory Monograph 63: Community-Acquired Pneumonia. 2014. P. 130-139.
7. Kondratova IYu. The role of cell energy metabolism in pathogenesis of complicated pneumonia in infants: cand. med. sci. abstracts diss. Kharkiv, 2010. 20 p. Ukrainian (Кондратова И.Ю. Роль клітинного енергетичного обміну у патогенезі ускладненого перебігу пневмонії у дітей першого року життя: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харків, 2010. 20 с.)
8. Senatorova AS, Kondratova IYu, Omelchenko EV. Violation of energy metabolism in pediatric practice. *Children doctor*. 2013; 7-8: 9-16. Ukrainian (Сенаторова А.С., Кондратова И.Ю., Омельченко Е.В. Нарушение энергетического обмена в практике педиатра //Дитячий лікар. 2013. № 7-8. С. 9-16.)
9. Senatorova AS, Kondratova IYu Sukhorukov VS. Energy deficiency states as a risk factor for complicated course of pneumonia in children of the first year of life. *Health of child*. 2009; 5: 16-19. Ukrainian (Сенаторова А.С., Кондратова И.Ю. Сухоруков В.С. Энергодефицитные состояния как фактор риска осложненного течения пневмоний у детей первого года жизни //Здоровье ребенка. 2009. № 5. С. 16-19.)

* * *