

Особливості окисного гомеостазу у дітей, хворих на рецидивуючий бронхіт і супутню патологію гепатобіліарної системи

З.М.Третякевич, О.В.Бабінова

ДЗ «Луганський державний медичний університет», кафедра пропедевтики педіатрії з доглядом за дітьми
Луганськ, Україна

Обстежено 85 дітей, хворих на рецидивуючий бронхіт із супутньою патологією гепатобіліарної системи, та 42 пацієнти з ізольованим рецидивуючим ураженням бронхів. У хворих із сполученою патологією виявлено розвиток оксидантного стресу у вигляді активації процесів вільно-радикального окислення ліпідів, білків, накопичення метаболітів окису азоту та ознак виснаження антиоксидантної системи. Вказані порушення були більш вираженими у хворих на рецидивуючий бронхіт із супутньою патологією гепатобіліарної системи. Виходячи з отриманих результатів, автори зробили висновок про важливу роль гепатобіліарної патології в розвитку порушень окисного гомеостазу у дітей, хворих на рецидивуючий бронхіт.

Ключові слова: діти, рецидивуючий бронхіт, гепатобіліарна патологія, окисний гомеостаз.

ВСТУП

За останні 10 років кількість захворювань бронхолегеневої системи серед дитячого населення зросла в 3,6 разу, що відбулося переважно за рахунок гострих і рецидивуючих запальних процесів верхніх і нижніх дихальних шляхів [8]. При цьому помітно підвищився інтерес до рецидивуючого бронхіту (РБ), який складає більше 30% у структурі захворювань органів дихання у дітей [6]. Встановлено, що часті рецидиви бронхіту ведуть до зниження функціональної спроможності бронхолегеневої, серцево-судинної, імунної, ендокринної систем, раннього формування хронічного брон-

хіту, бронхіальної астми, змін компенсаторних можливостей організму дитини, порушення фізичного і нервово-психічного розвитку, соціальної дезадаптації тощо [6, 7, 9, 11]. Невдачі, що нерідко трапляються при лікуванні хворих на РБ і запобіганні його загострень у дітей, значною мірою зумовлені недостатньою вивченістю ряду механізмів розвитку і підтримки бронхітичного процесу. Поряд із встановленою етіологічною роллю інфекції, значущістю імунних зсувів, негативного впливу соціально-побутових факторів, особливу увагу привертає вивчення питань, пов'язаних із впливом на перебіг РБ супутньої патології, що нерідко зустрічається у вказаного контингенту дітей.

За даними різних авторів, майже у 50% дітей, хворих на хронічні та рецидивуючі захворювання органів дихання, діагностується супутнє ураження гепатобіліарної системи у вигляді дискінезій жовчовивідних шляхів (ДЖВШ), хронічного холециститу та хронічного холецистохолангіту [5]. Захворювання гепатобіліарної системи можуть прямо та опосередковано призводити до посилення гіпоксії, поглиблення порушень в імунній системі та підвищення рівня ендогенної інтоксикації у дітей із РБ [3, 4, 6]. Такий дисбаланс зумовлює певний рівень накопичення проміжних і кінцевих продуктів обміну, що можуть набувати якостей прооксидантів та активувати процеси вільно-радикального окислення (ВРО).

Надмірна продукція прооксидантів або порушення нормального функціонування системи антиоксидантного захисту (АОЗ) викликають посилене окислювальне ушкодження біомолекул, що призводить до розвитку оксидантного стресу (ОС) та дисфункції клітин і тканин організму [1, 2]. При супутній гепатобіліарній патології та, як наслідок, зниженні детоксикаційної функції печінки створюються

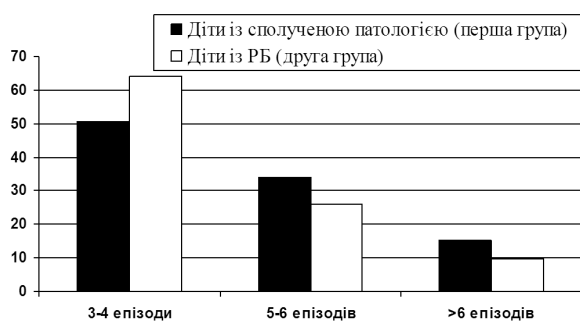


Рис. 1. Частота рецидивів бронхіту на рік.

додаткові умови для порушення в системі перекисного окислення-антиоксидантного захисту і розвитку ОС. На сучасному етапі багатьма дослідниками ОС розглядається як ключовий момент у розвитку багатьох хронічних та рецидивуючих захворювань [1, 6, 9, 10-12]. Дослідження наявності та особливості розвитку ОС при рецидивуючих захворюваннях органів дихання у дітей в сучасній літературі поодинокі [6], а при поєднанні з патологією гепатобіліарної системи — практично відсутні.

Метою дослідження було вивчити особливості окисного гомеостазу у дітей із рецидивуючим бронхітом і сполученою патологією гепатобіліарної системи.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами обстежено 127 дітей віком від 6 до 17 років (хлопчиків 70 — 55%, дівчаток 57 — 45%). Усіх пацієнтів розподілили на дві групи. До 1 групи увійшло 85 дітей, хворих на РБ і супутню гепатобіліарну патологію, до 2 групи — 42 дитини із РБ. Розподіл хворих за статтю та віком в обох групах був однорідним. Усі діти були обстежені в періоді рецидиву основного захворювання. Діагноз РБ ставили згідно з Наказом МОЗ України №18 від 13.01.2005 «Про затвердження клінічного протоколу лікування рецидивуючого бронхіту». При діагностуванні захворювань гепатобіліарної системи

керувались наказом МОЗ України №438 від 26.05.2010 р. «Про затвердження протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей». У структурі захворювань гепатобіліарної системи було діагностовано ДЖВШ за гіпокінетичним типом у 38 (44,7%) хворих, ДЖВШ за гіперкінетичним типом — у 25 (29,4%), хронічний некалькульозний холецистит — у 14 (16,4%), хронічний холецистохолангіт — у 6 (7,1%) та жировий гепатоз — у 2 (2,4%) пацієнтів.

Контрольну групу склали 30 практично здорових дітей, які постійно мешкають у місті Луганськ. Розподіл дітей за статтю та віком в усіх групах був однорідним.

Усім дітям поряд із загальноприйнятими клінічними дослідженнями (аналіз крові клінічний, аналіз сечі загальний, аналіз калу на яйця глистів) визначали показники окисного гомеостазу. Інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) вивчали за вмістом кінцевого метаболіту — малонового діальдегіду (МДА) — мікрометодом з використанням тіобарбітурового реактива. Інтенсивність окислювальної модифікації білків (ОМБ) оцінювали за вмістом альдегіднітрофенілгідразонів (АФГ) та кетодінітрофенілгідразонів (КФГ). Кількісний вміст окису азоту (NO_x) в сироватці крові визначали за сумою показників його стабільних метаболітів NO_2^- (нітрит-іон) та NO_3^- (нітрат-іон) з використанням реактива Гріса. Стан системи АОЗ вивчали за активністю ферментів супероксиддисмутази (СОД) та каталази. Активність СОД вивчали за методом, заснованим на здатності даного ферменту інгібувати нагромадження продукту аутоокислення адреналіну з максимумом поглинання в області 347 нм. Активність каталази визначали за методом, заснованим на здатності цього ферменту руйнувати перекис водню, що утворює з молібденом перекисні сполуки.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium III 800 з використанням пакета ліцензійних програм Statistica 6.

ТАБЛИЦЯ 1
Показники ПОЛ–АОЗ у дітей із сполученою патологією та хворих тільки на РБ ($M \pm m$)

Показники	Діти з РБ та патологією гепатобіліарної системи, n=85	Діти з РБ, n=42	Здорові діти, n=30
МДА, мкмоль/л	22,6±0,6***	13,1±0,38***	6,53±0,26
СОД, %	16,7±0,33***	26,77±0,61***	44,6±0,19
КТ, %	29,03±0,40***	47,03±0,52***	75,9±0,16

Примітка: достовірність різниці показників порівняно зі здоровими дітьми *** — $p < 0,001$.

ТАБЛИЦЯ 2

Показники ОМБ у дітей із сполученою патологією та хворих тільки на РБ (M±m)

Показники	Діти з РБ та патологією гепатобіліарної системи, n=85	Діти з РБ, n=42	Здорові діти, n=30
АФГ, у.о./г білка	28,16±0,75***	18,19±1,03***	12,07±1,04
КФГ, у.о./г білка	27,9±0,84***	17,6±0,77***	10,9±0,66

Примітка: достовірність різниці показників порівняно зі здоровими дітьми *** – $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При обстеженні дітей встановлено, що кількість рецидивів бронхіту у дітей 1 і 2 груп була неоднаковою (рис. 1). Так, серед дітей, хворих на РБ і супутню патологію гепатобіліарної системи, відмічено більшу частину пацієнтів, у яких спостерігалось 5-6 епізодів більше рецидивів основного захворювання на рік у порівнянні з дітьми, хворими тільки на РБ.

Неоднаковим був розподіл дітей у групах і за тяжкістю перебігу основного захворювання. Кількість пацієнтів із середнім ступенем тяжкості серед дітей із поєднаною патологією була в 1,7 разу більше, ніж у хворих тільки на РБ, – 63,5% та 38,1% відповідно. Стан 9,4% хворих 1 групи розцінювали як тяжкий, у той час як серед хворих 2 групи з тяжким станом не було взагалі.

Середня тривалість рецидиву бронхіту була достовірно більшою у пацієнтів із супутньою патологією в порівнянні з дітьми, хворими тільки на РБ, – 21,4±1,2 дні та 17,7±1,1 дня відповідно ($p < 0,05$).

З наведених даних зрозуміло, що перебіг РБ у дітей із супутньою патологією гепатобіліарної системи характеризується більш частим рецидивуванням, довшою тривалістю кожного епізоду та супроводжується більш тяжким станом хворих у порівнянні з дітьми без супутньої патології.

Ступінь порушень у системі ПОЛ-АОЗ у дітей двох груп теж був неоднаковим і залежав від наявності супутньої патології (табл. 1).

У результаті дослідження встановлено більш суттєве збільшення концентрації МДА

у дітей із поєднаною патологією, ніж у хворих з ізольованим рецидивуючим ураженням бронхів, – 22,6±0,6 мкмоль/л та 13,1±0,38 мкмоль/л відповідно ($p < 0,001$).

При аналізі стану системи АОЗ відмічено зниження активності СОД та КТ у пацієнтів обох груп у порівнянні зі здоровими дітьми. Ступінь пригнічення активності антиоксидантних ферментів залежав від наявності супутньої патології. Найнижчий показник активності СОД зафіксовано у хворих на РБ із супутніми захворюваннями гепатобіліарної системи – 16,7±0,33% на відміну від хворих другої групи 26,77±0,61% ($p < 0,001$). У пацієнтів зі сполученою патологією також відмічено більш виражене пригнічення активності КТ – до 29,03±0,40% проти 47,03±0,52% у дітей, хворих тільки на РБ ($p < 0,001$). Суттєве зниження активності антиоксидантних ферментів може свідчити про виснаження системи АОЗ внаслідок тривалого прооксидантного стану організму.

Вважається, що в стані ОС вільно-радикальному окисленню піддаються не ліпіди, а, в першу чергу, білки плазматичних мембран. Зважаючи на те, що ОМБ є одним із ранніх індикаторів пошкодження тканин, ми вважали доцільним вивчити цей показник у дітей із РБ та супутньою патологією гепатобіліарної системи (табл. 2).

Результати досліджень показали, що у дітей обох груп розвиваються процеси нерегульованої пероксидації білків. На це вказує накопичення в крові продуктів білкової деструкції у вигляді АФГ та КФГ, що є маркерами окислювальної модифікації мембранних протеїнів. При аналізі вмісту АФГ було виявлено більш суттєве збільшення цього показника у пацієн-

ТАБЛИЦЯ 3

Вміст метаболітів NO у дітей із сполученою патологією та хворих тільки на РБ (M±m)

Показник	Діти з РБ та патологією гепатобіліарної системи, n=85	Діти з РБ, n=42	Здорові діти, n=30
NO ₂ , мкмоль/л	16,68±0,61***	11,83±0,48***	6,35±0,7
NO ₃ , мкмоль/л	34,68±0,99***	27,2±0,86***	18,3±0,58
NO _x , мкмоль/л	51,36±1,5***	39,03±1,01***	24,65±0,97

Примітка: достовірність різниці показників порівняно зі здоровими дітьми *** – $p < 0,001$.

тів із поєднаною патологією, ніж у хворих на ізольований РБ, — відповідно в 2,3 та 1,5 рази ($p < 0,001$). Підвищення вмісту КФГ також було більш вираженим у дітей із сполученою патологією порівняно з дітьми з РБ — відповідно в 2,6 та 1,6 рази ($p < 0,001$).

Враховуючи те, що сам окис азоту та його метаболіти є реакційно-активними речовинами, здатними індукувати процеси ВРО, знижувати антиоксидантний потенціал клітин, ми вирішили дослідити вміст NO_x , NO_2 та NO_3 в сироватці крові дітей із РБ (табл. 3).

Аналіз результатів дослідження показав підвищення вмісту метаболітів окису азоту в сироватці крові хворих обох груп відносно показників здорових дітей. Але більш суттєвим було збільшення вмісту NO_2 , NO_3 та NO_x у пацієнтів із сполученою патологією відповідно до $16,68 \pm 0,61$, $34,68 \pm 0,99$ та $51,36 \pm 1,5$ мкмоль/л проти $11,83 \pm 0,48$ ($p < 0,001$), $27,2 \pm 0,86$ ($p < 0,001$) та $39,03 \pm 1,01$ ($p < 0,001$) мкмоль/л у хворих тільки на РБ.

Отримані результати свідчать про складний та системний характер порушень окисного гомеостазу і розвиток ОС у дітей із РБ. У хворих на РБ із супутньою патологією гепатобіліарної системи відбувається інтенсифікація процесів ВРО ліпідів, білків, збільшення вмісту метаболітів окису азоту та зниження активності ферментів системи АОЗ. Ступінь цих порушень був вищим у дітей із поєднаною патологією, ніж у хворих на ізольований РБ. Це може пояснюватись тим, що при ураженні гепатобіліарної системи створюються додаткові умови для накопичення проміжних та кінцевих продуктів обміну речовин із прооксидантними властивостями та виснаження антиоксидантної системи.

ВИСНОВКИ

1. Перебіг рецидивуючого бронхіту у дітей із патологією гепатобіліарної системи характеризується більш частими рецидивами, довшою тривалістю кожного епізоду та супроводжується більш тяжким станом хворих у порівнянні з дітьми, хворими тільки на рецидивуючий бронхіт.

2. У дітей з рецидивуючим бронхітом і супутньою гепатобіліарною патологією виявлено системні порушення окисного гомеостазу у вигляді інтенсифікації процесів перекисного окислення ліпідів, окислювальної модифікації білків, збільшення вмісту метаболітів NO та виснаження системи антиоксидантного захисту, що є ознаками розвитку оксидантного стресу.

3. Ступінь порушень окисного гомеостазу найвищий у дітей із поєднаною патологією, ніж у хворих тільки на рецидивуючий бронхіт, що свідчить про важливу роль гепатобіліарної системи в антиоксидантному захисті організму.

4. Визначення комплексу показників, що характеризують окисний гомеостаз, суттєво розширює діапазон діагностичних можливостей при поєднаній патології бронхолегеневої та гепатобіліарної систем у дітей і дозволяє своєчасно коригувати виявлені порушення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абатуров А.Е. Активированные кислород-содержащие метаболиты — компонент системы неспецифической защиты респираторного тракта / А.Е.Абатуров // Здоровье ребенка. — 2009. — №2 (17). — С. 15-19.
2. Антиоксидантный статус у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях, и возможности его коррекции / Н.В.Нагорная, Н.А.Четверик, А.В.Дубовая [и др.] // Здоровье ребенка. — 2010. — №1 (22). — С. 66-70.
3. Белоусов Ю.В. Билиарная патология сегодня: этиологические аспекты и принципы коррекции / Ю.В.Белоусов, И.В.Журавлева // Современная педиатрия. — 2008. — №1 (18). — С. 90-92.
4. Близначева Г.Н. Пероксидное окисление, антиоксидантная система и оксид азота при токсическом повреждении печени: Автореф. дис. на соискание учен. степени к.биол.н.: спец. 03.00.04 «Биохимия» / Г.Н.Близначева. — Воронеж, 2004. — 21 с.
5. Косовська Т.М. Клініко-патогенетичне обґрунтування комплексної терапії хронічних захворювань органів дихання у дітей із поєднаною патологією гепатобіліарної системи: Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня к.мед.н.: спец. 14.01.10 «Педіатрія» / Т.М.Косовська. — Київ, 2002. — 20 с.
6. Медведева С.В. Возрастные особенности рецидивирующего бронхита и оценка эффективности его лечения: Автореф. дис. на соискание учен. степени к.мед.н.: спец. 14.00.09 «Педиатрия» / С.В. Медведева. — Благовещенск, 2006. — 21 с.
7. Сравнительная эффективность различных способов применения дерината у детей с рецидивирующим бронхитом / Т.В.Шальнева, Н.А.Быстрова, Н.И.Конопля [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. — 2009. — №11. — Р. 242-247.
8. Стан здоров'я дітей в Україні. За матеріалами Всеукраїнської колегії з питань охорони здоров'я матерів та дітей за підсумками 2009 року. — Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/pre_20100706_0.html.
9. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях / Ю.И.Губский, И.Ф.Беленичев, Е.Л.Левцкий [и др.] // Современные проблемы токсикологии. — 2005. — №3. — Р. 20-26.

10. Plasma biomarkers of oxidative stress: relationship to lung disease and inhaled nitric oxide therapy in premature infants / Philip L. Ballard, William E. Truog, Jeffrey D. Merrill [et al.] // *Pediatrics*. — 2008. — Vol. 121. — P. 555-561.
11. Maksimenko A.V. Enzymatic antioxidants: next phase of pharmacological effort to fight oxidative stresses? / A.V.Maksimenko, A.V.Vavaev, E.G.Tishenko // *The open conference proceedings journal*. — 2010. — Vol 1 — P. 219-223.
12. Rahman I. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD / I.Rahman, I.M.Adcock // *European Respiratory Journal*. — 2006. — Vol. 28. — P. 219-242.

З.Н.Третьякевич, О.В.Бабинова. Особенности окислительного гомеостаза у детей с рецидивирующим бронхитом и сопутствующей гепатобилиарной патологией. Луганск, Украина.

Ключевые слова: дети, рецидивирующий бронхит, гепатобилиарная патология, окислительный гомеостаз.

Обследовано 85 детей с рецидивирующим бронхитом и сопутствующей патологией гепатобилиарной системы и 42 пациента с изолированным рецидивирующим поражением бронхов. У больных с сочетанной патологией выявлено развитие окислительного стресса в виде активации свободно-радикального окисления липидов, белков, накопления метаболитов оксида азота и признаков

истощения антиоксидантной системы. Указанные изменения были более выраженными у детей с рецидивирующим бронхитом и сопутствующей гепатобилиарной патологией. Исходя из полученных результатов, авторы сделали вывод о важной роли гепатобилиарной патологии в развитии нарушений окислительного гомеостаза у детей с рецидивирующим бронхитом.

Z.N.Tretyakevich, O.V.Babinova. Features of oxidative homeostasis in children with the recurrent bronchitis and concomitant pathology of the hepatobiliary system. Lugansk, Ukraine.

Key words: children, recurrent bronchitis, pathology of the hepatobiliary system, oxidative homeostasis.

A total of 85 children with recurrent bronchitis and concomitant diseases of the hepatobiliary system and 42 patients with isolated recurrent lesion of the bronchi were examined. In patients with combined pathology revealed the development of oxidative stress in the form of activating free radical oxidation of lipids, proteins, accumulation of metabolites and signs of depletion of antioxidant system. These changes were more pronounced in children with recurrent bronchitis and hepatobiliary disorders compared with patients with isolated recurrent bronchitis. Based on the data obtained, we can think about the important role of hepatobiliary pathology in the development of disorders of oxidative homeostasis in children with recurrent bronchitis.

Надійшла до редакції 17.02.2011 р.