

**МАТЕРІАЛИ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ**  
**“МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА ТА ПНЕКОЛОГІЇ”**  
**20–21 вересня 2012 року**  
**м. Тернопіль**

УДК 616.24-002-053.4]-07

©Г. А. Павлишин, І. М. Сарапук

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

**ОСОБЛИВОСТІ НІТРОКСИДЕРГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ПРИ ПОЗАГОСПІТАЛЬНІЙ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ**

ОСОБЛИВОСТІ НІТРОКСИДЕРГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ПРИ ПОЗАГОСПІТАЛЬНІЙ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ – Обстежено 57 дітей першого року життя з діагнозом позагоспітальної пневмонії, при цьому доведено активацію нітроксидергічних процесів, різновекторний характер змін у системі оксиду азоту, що тісно пов'язані з тяжкістю захворювання та наростанням ознак дихальної недостатності.

ОСОБЕННОСТИ НИТРОКСИДЕРГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА – Обследовано 57 детей первого года жизни с диагнозом внебольничной пневмонии, при этом доказано активацию нитроксидергических процессов, разновекторный характер изменений в системе оксида азота, которые тесно связаны с тяжестью заболевания и нарастанием признаков дыхательной недостаточности.

PECULIARITIES OF NITRIC OXIDE PROCESSES AT COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN OF EARLY AGE – There were examined 57 children of the first year of life with diagnose of community-acquired pneumonia, with proven activation of nitric oxide metabolism, diverse nature of the change in nitric oxide system, which is closely related to the severity of disease and the growth of respiratory failure signs.

**Ключові слова:** позагоспітальна пневмонія, діти, оксид азоту.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, дети, оксид азота.

**Key words:** community-acquired pneumonia, children, nitric oxide.

**ВСТУП** Хвороби органів дихання займають одне з провідних місць у структурі захворюваності дитячого населення. Однією із частих і тяжких форм ураження органів дихання є пневмонія, що стійко посідає одне з перших місць серед хвороб дітей раннього віку.

За результатами експертної оцінки, захворюваність на пневмонію в Україні складає від 4 до 20 випадків на 1000 дітей у віці від 1 місяця до 15 років, при чому в дітей першого року життя є однією з основних причин госпіталізації [1, 2].

Вивчення патогенетичних механізмів розвитку патологічного процесу при пневмонії у цієї категорії дітей сприятиме зниженню захворюваності, розвитку ускладнень. Одним із діагностичних маркерів-медіаторів запалення є сполука оксиду азоту з про- та протизапальними властивостями залежно від типу та фази запалення [4, 9]. Оксид азоту викликає загибель багатьох типів патогенних мікроорганізмів завдяки виділенню токсичних для патогена субстанцій. В основі антимікробної дії лежить здатність реактивних проміжних продуктів оксиду

азоту викликати нітрозилування та дезамінування білків, окиснювальне пошкодження і порушення системи репарації ДНК [4, 7]. Поряд із регуляторним та протекторним впливом, NO може викликати цитотоксичний ефект. Цитотоксична дія NO підсилюється завдяки його здатності вступати в реакцію із супероксидним радикалом, у результаті чого утворюється пероксинітрит (ONOO-), який володіє набагато більшою реакційною здатністю, ніж NO або супероксидний радикал окремо [3, 6, 10].

В останні роки з'явилася значна кількість публікацій про особливості змін нітроксидергічних систем при різних респіраторних захворюваннях [3, 6, 10]. Проте дані про особливості порушень метаболізму оксиду азоту при пневмоніях у дітей раннього віку поодинокі.

Метою нашого дослідження стало оцінити рівень активації нітроксидергічних процесів при позагоспітальній пневмонії у дітей раннього віку.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Було обстежено 57 дітей віком до 1 року, які перебували на стаціонарному лікуванні в Тернопільській ОДКЛ з діагнозом позагоспітальної пневмонії (основна група). Всім дітям проводили клініко-лабораторне та рентгенологічне дослідження і лікування відповідно до протоколу (наказ МОЗ України від 13.01.2005 р. № 18 “Протокол лікування дітей з пневмонією”).

Усіх дітей основної групи поділили на дві підгрупи залежно від ступеня дихальної недостатності. До першої підгрупи ввійшло 25 дітей з проявами ДН I ст., до другої – 32 дітей із ДН II ст. Групу контролю склали 15 практично здорових дітей того ж віку.

У 55 дітей (96,5 %) основної групи на рентгенограмі ОГП відмічали картину двобічної бронхопневмонії, лише у 2 дітей (3,5 %) – одностороня правобічна вогнищева пневмонія.

Позагоспітальна пневмонія ускладнювалася кардіоваскулярним синдромом у 20 дітей (35 %), бронхообструктивним – у 7 дітей (12,3 %); у 1 дитини (1,7 %) було діагностовано пневмоторакс, що потребувало проведення ургентного торакоцентезу.

Рівень продукції ендogenous NO в організмі оцінювали за концентрацією кінцевих стабільних метаболітів, якими є нітрити та нітрати. Визначення нітритів проводили за риванольним методом. Для визначення у пробі нітратів, їх відновлювали до нітрит-іонів. Вміст нітратів розраховували за різницею сумарного вмісту нітритів (після відновлення нітрат-іонів цинком) та вмісту нітритів до відновлення нітрат-іонів [11].

Статистичну обробку результатів проводили, використовуючи програми "Microsoft Excel" та "Statistica-6,0". Вірогідність середніх величин визначали за допомогою критерію Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** У дітей основної групи при визначенні рівня кінцевих стабільних метаболітів оксиду азоту в крові встановлено їх достовірне підвищення відносно показників контрольної групи. Так, сумарний вміст ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) у них становив ( $23,759 \pm 2,84$ ) мкмоль/мл, тоді як у здорових дітей даний показник склав ( $16,322 \pm 0,69$ ) мкмоль/мл ( $p < 0,001$ ). Підвищення ендогенної продукції NO як маркера додаткового механізму захисту організму від бактеріальних, вірусних інфекцій, є адекватною реакцією на розвиток запального процесу в легеневій тканині.

Поряд із регуляторним та протекторним впливом, NO може викликати цитотоксичний ефект. Він може діяти як агент, який, з однієї сторони, викликає загибель патогенів, а з іншої – бере участь у пригніченні імунних реакцій [6]. Недоліком надмірної продукції ендогенного NO є прискорений метаболізм оксиду азоту, що веде до збільшення потенційно небезпечних реактивних форм азоту, а саме пероксинітриду ( $\text{ONOO}^-$ ) та діоксиду азоту ( $\text{NO}_2^-$ ) [4]. Тому окремо було проаналізовано концентрацію  $\text{NO}_2^-$  та  $\text{NO}_3^-$ . Так, рівень  $\text{NO}_3^-$  у дітей основної групи становив ( $20,104 \pm 2,31$ ) мкмоль/мл,  $\text{NO}_2^-$  – ( $3,653 \pm 0,66$ ) мкмоль/мл, тоді, як у здорових дітей – ( $15,404 \pm 0,61$ ) мкмоль/мл та

( $0,928 \pm 0,09$ ) мкмоль/мл відповідно ( $p < 0,001$ ) (рис. 1). Цікавим виявився той факт, що вміст сумарних метаболітів зростає у 1,45 раза, нітратів ( $\text{NO}_3^-$ ) – в 1,3 раза, тоді як концентрація нітритів ( $\text{NO}_2^-$ ) – у 3,9 раза. Відсоткова частка  $\text{NO}_2^-$  перевищувала показники контролю в 2,7 раза і становила 15,3 %.

Варто відмітити, що у дітей раннього віку з наростанням ознак дихальної недостатності зростає концентрація продуктів метаболізму оксиду азоту, особливо нітритів (табл. 1).

Аналіз показників підтверджує залежність рівня метаболітів NO від тяжкості дихальної недостатності у спостережуваних дітей. Якщо концентрація  $\text{NO}_3^-$  зростає помірно, то вміст  $\text{NO}_2^-$  у дітей першої підгрупи збільшується у 3,3 раза, другої підгрупи – у 4,4 раза порівняно з дітьми контрольної групи. Відповідно збільшується і відсоткова частка  $\text{NO}_2^-$ : у дітей з ДН I ст. – у 2,5 раза, в дітей з ДН II ст. – у 2,8 раза. Надмірна продукція метаболітів оксиду азоту, зокрема  $\text{NO}_2^-$ , який володіє більшим реактивним потенціалом та токсичним ефектом ніж  $\text{NO}_3^-$ , здатна проявляти пошкоджувальну дію не лише на мікроорганізми, але й на ендотелій судин легень, клітини імунної системи, тим самим посилюючи гіпоксичні зміни та погіршуючи перебіг захворювання [12, 13].

Результати власних досліджень свідчать, що у дітей із позагоспітальної пневмонією формується окисний стрес, що супроводжується надмірною генерацією АФК, у тому числі й супероксиданіон-радикалу ( $\text{O}_2^-$ ).

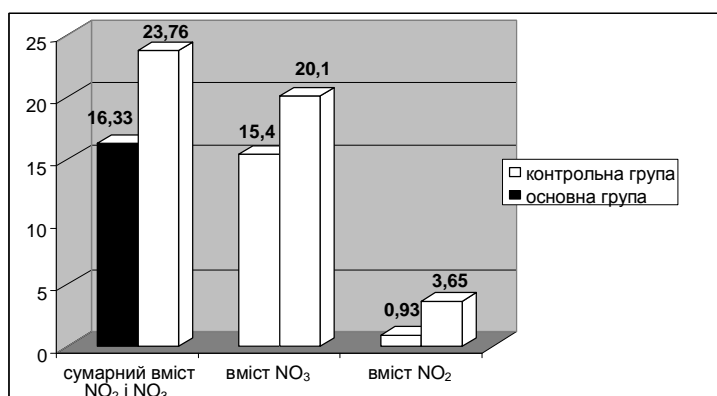


Рис. 1. Концентрація метаболітів NO при позагоспітальній пневмонії у дітей раннього віку.

**Таблиця 1. Рівень кінцевих стабільних метаболітів NO у крові дітей із позагоспітальною пневмонією ( $M \pm s$ )**

Показник	Контрольна група, n=15	Основна група		$p_1$	$p_2$	$p_3$
		перша підгрупа, n=25	друга підгрупа, n=32			
Сумарний вміст ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ), мкмоль/мл крові	$16,322 \pm 0,69$	$21,242 \pm 1,49$	$25,726 \pm 1,94$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Вміст $\text{NO}_3^-$ , мкмоль/мл крові	$15,404 \pm 0,61$	$18,227 \pm 1,23$	$21,571 \pm 1,84$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Вміст $\text{NO}_2^-$ , мкмоль/мл крові	$0,928 \pm 0,09$	$3,015 \pm 0,348$	$4,15 \pm 0,34$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Частка $\text{NO}_2^-$ , %	$5,67 \pm 0,38$	$14,17 \pm 0,99$	$16,19 \pm 1,36$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Примітки:

$p_1$  – достовірність різниці між контролем та значеннями показників першої підгрупи;

$p_2$  – достовірність різниці між контролем та значеннями показників другої підгрупи;

$p_3$  – достовірність різниці між значеннями показників першої та другої підгруп.

Підвищення рівня NO і вільних радикалів, що виникає при запальних захворюваннях, зокрема позагоспітальній пневмонії, створює умови для надмірного синтезу пероксинітриту (ONOO<sup>-</sup>), високі концентрації якого є надзвичайно токсичними та разом з NO<sub>2</sub> здатні викликати апоптоз та некроз клітин та тканин.

**ВИСНОВКИ** При позагоспітальній пневмонії у дітей раннього віку виникають зміни в системі оксиду азоту, що мають різноспрямований характер впливу. Так, відбувається активація нітросидергічних процесів, збільшується продукція ендogenous оксиду азоту, зокрема кінцевих стабільних його метаболітів – NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, що при низьких концентраціях проявляють антимікробну дію, а при надмірній генерації володіють високим реактивним потенціалом та токсичним ефектом. Разом з АФК вони здатні посилювати формування окисного стресу, зумовлюючи мембранодеструктивні зміни клітин дитячого організму.

Зі збільшенням тяжкості захворювання та наростанням ознак дихальної недостатності захисний ефект оксиду азоту змінюється на пошкоджувальний, що посилює гіпоксичні зміни та погіршує перебіг позагоспітальної пневмонії.

Оксид азоту, як медіатор запалення, зокрема його кінцевий стабільний метаболіт NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, може слугувати діагностичним маркером тяжкості позагоспітальної пневмонії у дітей раннього віку.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Костроміна В. П. Пневмонія у дітей: принципи стартового контрольованого лікування / В. П. Костроміна, В. О. Стриж // Дитячий лікар – 2010. – № 2. – С. 5–11.
2. Майданик В. Г. Гостра пневмонія у дітей: клінічні варіанти перебігу, діагностика та лікування : навч. посібн. / В. Г. Майданик, О. І. Сміян, Т. П. Бинда. – Суми : Вид-во СумДУ, 2009. – 156 с.
3. Одинець Ю. В. Похідні оксиду азоту в конденсаті повітря і плазмі крові у дітей, хворих на бронхіальну астму / Ю. В. Одинець, М. О. Наконечна, Л. Є. Латишев // Медицина сьогодні і завтра. – 2009. – № 3 – 4. – С. 77–80.
4. Островський М. М. Особливості метаболізму оксиду азоту у хворих із негоспітальною пневмонією на тлі ішемічної хвороби серця залежно від верифікації Chlamydoiphila Pneumonia / М. М. Островський, О. І. Варунків // Український пульмонологічний журнал. – 2010. – № 3. – С. 27–29.
5. Пичугин А. В. Апоптоз клеток иммунной системы при туберкулезной инфекции / А. В. Пичугин, А. С. Апт // Пробл. туберкулеза и заболеваний легких. – 2005. – № 12. – С. 3–7.
6. Сиренко І. А. Особенности L+аргининзависимого синтеза оксида азота у детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания / І. А. Сиренко, С. А. Шматько // Український пульмонологічний журнал. – 2006. – № 1. – С. 63–65.
7. Сохова Л. М. Оксид азота как медиатор воспаления / Л. М. Сохова, Н. Г. Плехова // Вестник ДВО РАН – 2006. – № 32. – С. 77–80.
8. Узунова А. Н. Нитросидергические процессы в патогенезе пневмонии у детей / А. Н. Узунова, Е. В. Красовская // Педиатрия. – 2003. – № 5. – С. 1–4.
9. Ященко Ю. Б. Зміни нітросидергічної системи у новонароджених із запаленням легенів / Ю. Б. Ященко, Л. В. Ященко, О. Г. Буряк // Буковинський медичний вісник. – 2017. – Т. 11, № 4. – С. 85–87.
10. Beneficial effects of nitric oxide inhalation on pulmonary bacterial clearance / D. Jean, B. Maitre, J. Tankovic [et al.] Crit. Care Med. – 2002. – № 30(2). – P. 442–447.
11. Brabcova M. Determination of nitrites, nitrates, and their mixtures using flow injection analysis with spectrophotometric detection / M. Brabcova, P. Rychlovsky, I. Nemcova // Analyt. Letters. – 2003. – Vol. 36, № 10. – P. 2303–2316.
12. The antimicrobial effect of nitric oxide on the bacteria that cause nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients in the intensive care unit / B. B. McMullin, D. R. Chittock // Respiratory care. – 2005. – Vol. 50. – № 11. – P. 1451–1456.
13. Vliet A. Nitric oxide: a pro-inflammatory mediator in lung disease? / A. van der Vliet, J. P. Eiserich, C. E. Cross // Respiratory Research. – 2000. – № 1. – P. 67–72.

Отримано 04.07.12