

© Коллектив авторов, 2010

О.И. Пикуза, А.М. Закирова, Л.Ф. Рашитов, А.Ф. Хакимова

## НАРУШЕНИЕ ЛИПИДНОЙ ПЕРОКСИДАЦИИ И СОСТОЯНИЕ СЫВОРОТОЧНОГО ЦИНКА ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЯХ У ШКОЛЬНИКОВ

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань, РФ

Проведено комплексное обследование 229 детей в возрасте от 7 до 17 лет с внебольничной пневмонией (ВБП). Специальные методы исследования включали определение в сыворотке уровня цинка (Zn), малонового диальдегида (МДА), суммарной антиокислительной активности (АОА). Отмечались существенный дефицит Zn и усиление ПОЛ. У больных очаговой ВБП на фоне более отягощенного анамнеза и своеобразной клинической картины регистрировались низкие значения Zn и АОА, высокие уровни МДА. Полученные результаты позволяют выделить детей с очаговой ВБП в особую группу риска по затяжному течению заболевания с возможным переходом в хронизацию процесса, что требует проведения углубленной комплексной реабилитации.

*Ключевые слова:* школьники, дефицит цинка, внебольничные пневмонии, липидная пероксидация.

Complex examination was performed in 229 children aged 7–17 years with community-acquired pneumonia (CAP). Special examination included determination of serum zinc (Zn), malonic dialdehyde (MDA) and total antioxidative activity (AOA). Significant Zn deficiency and increased lipid peroxidation took place. Patients with focal CAP, specific clinical presentations and with more complicated history had low serum Zn and decreased AOA and high MDA level. These data permit to estimate patients with focal CAP as special group with high risk of protracted course and possible chronization and this group needs in special rehabilitation.

*Key words:* schoolchildren, zinc deficiency, community-acquired pneumonia, lipid peroxidation.

В структуре острой бронхолегочной патологии все более высокий удельный вес занимают внебольничные пневмонии (ВБП) [1–4]. Заболеваемость ВБП в настоящее время достаточно высока и составляет, по данным различных авторов, от 4 до 17 на 1000 детского населения, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения отдельных механизмов формирования воспалительных поражений легких. Хотя достигнуты определенные успехи в изучении этиопатогенеза, особенностей клинического течения данной патологии, совершенствуются методы и способы терапии, но, несмотря на это, в структуре смертности детей ВБП занимают третье место после сердечно-сосудистых заболеваний, травм и отравлений [5–9].

Среди патогенетических механизмов воспалительного поражения легких большой акцент на сегодня отводится изучению свободнорадикальных процессов, объективно отражающих тяжесть

течения заболевания. У детей с ВБП в каскаде патогенетических механизмов формирования патологического процесса одно из важных мест занимает активация липидной пероксидации, о чем свидетельствует повышение в сыворотке крови малонового диальдегида (МДА). С течением процесса происходит истощение пула эндогенных антиоксидантов, что имеет существенное значение для дальнейшей активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Как показали ранее проведенные исследования, ПОЛ и антиокислительная система (АОС) в сыворотке крови могут меняться в зависимости от реактивности организма и влияния различных средовых факторов. В норме у здоровых детей поддерживается сбалансированное соотношение между ними. Стрессовая реакция мобилизует АОС, которая снижает токсическое действие продуктов ПОЛ в тканях, оказывает важное адаптационное значение.

### *Контактная информация:*

*Закирова Альфия Мидхатовна* – к.м.н., асс. каф. пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»

Адрес: 420012 г. Казань, ул. Бутлерова, 49

Тел.: (843) 236-71-72, E-mail: alfia\_zakirova@mail.ru

Статья поступила 16.11.10, принята к печати 28.09.11.

Существенный вклад в показатели антиоксидантной активности организма ребенка вносят антиоксиданты. Важные функции в регуляции активности метаболических систем и геномного аппарата клетки выполняют эссенциальные микроэлементы [10, 11]. Из общей гаммы микроэлементов одно из центральных мест отводится содержанию цинка в организме человека, интегрирующему течение многих метаболических процессов. В настоящее время получены убедительные данные о том, что дефицит цинка приводит к развитию расстройств иммунного статуса, и, как следствие, к ослаблению антиинфекционной и противовоспалительной резистентности организма [12, 13]. Наиболее адекватно содержание цинка в организме определяется уровнем его в сыворотке крови [10, 12, 14]. В современной доступной литературе не отражены роль и значимость цинка в поддержании баланса ПОЛ и АОС.

Целью работы явилось изучение патогенетической роли свободнорадикальных процессов и сывороточного цинка на фоне применения сульфата цинка в комплексной терапии ВБП у школьников.

#### Материалы и методы исследования

Группу сравнения составили 44 практически здоровых детей (16 девочек и 28 мальчиков) в возрасте 9–17 ( $11,75 \pm 0,31$ ) лет. Анализируя индивидуальные карты развития детей данной группы, были установлены благоприятное течение раннего онтогенеза и хорошее функционирование адаптационных механизмов в постнатальном периоде: гармоничное нарастание показателей физического и нервно-психического развития, низкая заболеваемость, отсутствие хронических очагов инфекции. В течение 3 месяцев, предшествовавших обследованию, дети данной группы не имели острых воспалительных заболеваний. На момент осмотра у них отсутствовали жалобы, не было отклонений в клинических показателях здоровья.

Группа пациентов с ВБП включала 229 детей в возрасте от 7 до 17 лет, средний возраст составил  $11,28 \pm 0,18$  лет. Индивидуальный анализ показал, что у детей с ВБП наследственный анамнез был отягощен у 111 (48,5%), из них у 16 (14,4%) – по бронхолегочной патологии. При изучении антенатального периода развития было установлено, что 97 (42,4%) детей родились от матерей с отягощенным акушерским анамнезом, в том числе на долю позднего токсикоза приходилось 26,8% (26) случаев, экстрагенитальная патология была зарегистрирована у 9 (9,3%) матерей, анемия – у 6 (6,2%). Среди всех детей 24 (10,5%) родились на сроке гестации 34–36 недель, 19 (8,3%) перенесли асфиксию средней степени тяжести, у 78 (34,1%) детей была диагностирована перинатальная травма ЦНС. В первом полугодии жизни 85,2% (195) детей находились на грудном вскармливании, однако

после 6 месяцев количество детей, находящихся на естественном вскармливании, уменьшалось и к концу первого года составляло 38,9% (89).

С учетом современной классификации пневмонии (Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей, XVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания, Екатеринбург, 2008), больные были распределены на 3 группы в зависимости от морфологической формы пневмонии. 1-ю группу составили 103 ребенка с очаговой формой пневмонии, 2-ю группу – 64 пациента с сегментарной и 3-ю – 62 ребенка с долевым воспалительного процесса в легочной ткани.

У детей с очаговой формой пневмонии дебют развития воспалительного процесса проявился в виде симптомов острого респираторного заболевания: насморк, боли в горле, кашель, подъем температуры тела, слабость, вялость. Из общего числа больных указанной формой пневмонии 68,9% (71) на ранних сроках заболевания (3–5-й день) начали получать антибактериальный препарат. Из назначаемых антибиотиков предпочтение отдавалось амоксицилину, реже использовались макропен, ампициллин, цефазолин. Только 4 (3,9%) пациента в первые дни заболевания получали противовирусные препараты (анаферон, арбидол). Как правило, на 4–5-й день заболевания после короткого периода улучшения общего состояния у детей данной группы вновь поднималась температура тела, изменялся характер кашля. В итоге основная группа детей была госпитализирована на поздних сроках от начала заболевания –  $8 \pm 4,6$  суток.

В момент поступления в стационар в клинической картине очаговой ВБП выявлялся частый малопродуктивный кашель, который в течение 3–5 дней сменялся продуктивным, с отхождением слизисто-гнойной мокроты. При аускультации на фоне жесткого или ослабленного дыхания выслушивались постоянные влажные мелкопузырчатые хрипы. Признаки дыхательной недостаточности I и II степени в виде периорального цианоза, тахипноэ, участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания наблюдались у 28 (27,2%) пациентов. В 60,2% (62) случаев регистрировались изменения в общем анализе крови в виде ускорения СОЭ (у 31,1% пациентов), умеренного лейкоцитоза (16,5%), причем в половине случаев показатель СОЭ возрастал на фоне нормального общего количества лейкоцитов в крови. В лейкоцитарной формуле выявлялись изменения в виде нейтрофилия (8,7%), палочкоядерного сдвига влево (9,7%) и умеренного лимфоцитоза (13,6%), анэозинофилии (8,7%). У детей с долевым и сегментарной формами ВБП отмечалось бурное и внезапное начало заболевания с подъема температуры тела до гиперпиретических цифр и появления малопродуктивного частого кашля. В связи с тяжестью состояния дети были госпитализированы на более

ранних сроках от начала заболевания – в среднем через  $4,25 \pm 1,9$  дней. Синдром интоксикации сохранялся более длительно – до  $6,8 \pm 1,1$  дня стационарного лечения.

Обобщая данные по клинической характеристике наблюдаемых больных с диагнозом ВВП, следует подчеркнуть преобладание очаговой формы воспалительного процесса в легких, протекающего на фоне гипорезистентного состояния организма, что в амбулаторных условиях затрудняет постановку диагноза и является причиной поздней госпитализации больных.

Наряду с параклиническими методами обследования нами определялись концентрация МДА и суммарная антиокислительная активность (АОА) в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой, а также содержание цинка в сыворотке крови методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии. Статистическая обработка материала проведена на персональном компьютере с использованием пакета программ Microsoft Excel из пакета Microsoft Office XP. Использовали методы вариационной статистики: вычисление средних величин и средней квадратичной ошибки. Достоверность различий средних сравниваемых величин определяли по коэффициенту Стьюдента. Наряду с этим для большей объективизации полученных данных применяли индивидуальный анализ, выражающийся в процентном соотношении.

В ходе исследования нами был установлен дефицит цинка у всех детей при поступлении в стационар независимо от формы воспалительного поражения легких, который, по-видимому, инициировал активацию свободнорадикальных процессов и негативно отражался на реактивности ребенка.

С учетом вышесказанного, мы сочли целесообразным проследить терапевтический эффект препарата цинка относительно динамики клинических симптомов воспалительного процесса, а также коррекции микровезикуляции и ПОЛ, имеющих непосредственную связь с состоянием клеточных структур организма.

В качестве цинксоодержащего препарата нами был использован цинка сульфат – препарат Цинкат (Wörwag Pharma GmbH&Co, Германия) в шипучих таблетках (1 табл. содержит 44 мг цинка сульфата, что соответствует 10 мг цинка) – в дозе 132 мг в сутки (соответственно 30 мг цинка) в 3 приема в течение 12–16 дней 118 пациентам (основная группа) с ВВП в комбинации с традиционной терапией. В сравнительном аспекте изучена эффективность терапии ВВП с использованием общепринятых препаратов у 111 детей (контрольная группа).

Традиционный комплекс терапии включал антибактериальные и муколитические средства, отхаркивающие препараты, иммунотерапию, бронходилататоры, физиотерапевтические методы, лечебную гимнастику и массаж грудной клетки.

Эффективность препарата сульфата цинка в терапии ВВП оценивали по клиническим параметрам и по динамике изучаемых показателей.

### Результаты и их обсуждение

Из 118 больных основной группы 54 имели очаговую пневмонию, 33 – сегментарную и 31 – долевую. В контрольной группе распределение формы пневмонии соответственно было следующим: 49, 31 и 31.

Продолжительность клинических симптомов в группах представлена на рис. 1, из которого видно, что нормализация клинических симптомов у больных, получавших цинка сульфат, наступала в более ранние сроки от начала лечения по сравнению с пациентами контрольной группы. Так, продолжительность симптомов интоксикации у больных сокращалась в 1,7 раза и составила  $4,6 \pm 0,23$  против  $7,8 \pm 0,73$  дней ( $p < 0,05$ ), симптомов дыхательной недостаточности – в 1,4 раза и составила  $4,5 \pm 0,32$  против  $6,3 \pm 0,68$  дней ( $p < 0,05$ ), влажного кашля – в 1,5 раза и составила  $6,5 \pm 0,71$  против  $9,8 \pm 1,24$  дней ( $p < 0,05$ ), также было отмечено ускоренное купирование физикальных изменений в легких.

Таким образом, установлен положительный клинический эффект цинка сульфата при назначении его в комплекс традиционной терапии ВВП.

Мы проследили также динамику уровня сывороточного цинка на фоне использования цинка сульфата и обычной традиционной терапии (рис. 2). Так, включение в комплекс лечения препарата цинка способствовало повышению концентрации цинка при всех формах ВВП. В том случае, когда терапию больных проводили с использованием только традиционных средств, динамика концентрации цинка в сыворотке крови была менее выраженной, и дети при выписке еще

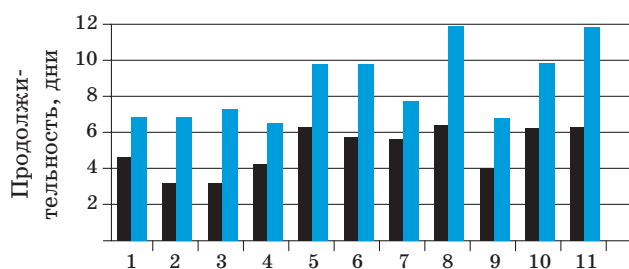
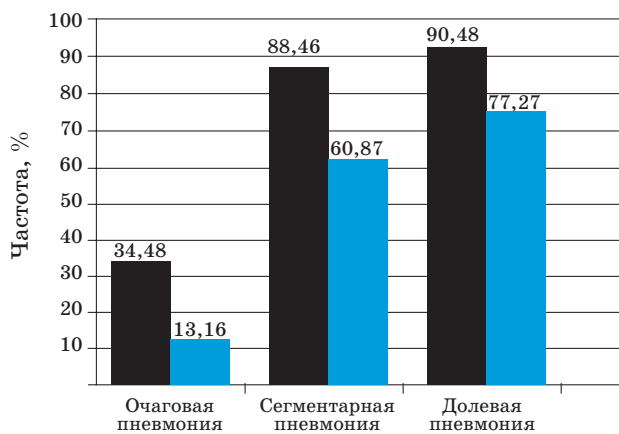


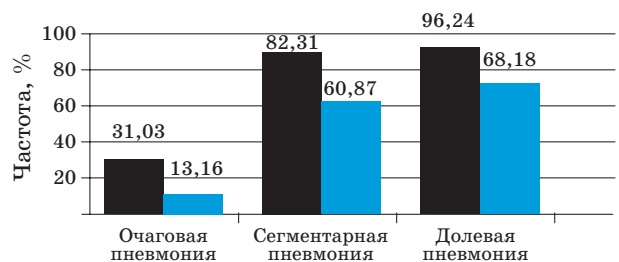
Рис. 1. Продолжительность клинических симптомов ВВП у детей основной и контрольной групп.

1 – состояние средней тяжести; 2 – дыхательная недостаточность; 3 – синдром интоксикации; 4 – кашель малопродуктивный; 5 – кашель продуктивный; 6 – перкуторный звук с коробочным оттенком; 7 – укорочение перкуторного звука; 8 – дыхание жесткое; 9 – дыхание ослаблено; 10 – сухие хрипы; 11 – влажные хрипы; здесь и на рис. 2 и 3: 1-й столбик – основная группа, 2-й столбик – контрольная группа.

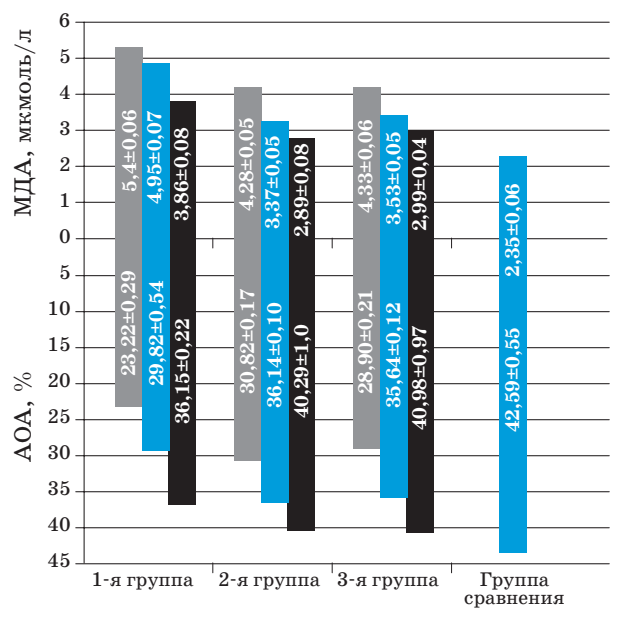


**Рис. 2.** Число детей с восстановленными показателями сывороточного цинка при клиническом выздоровлении.

Здесь и на рис. 3: 1-й столбик – основная группа, 2-й столбик – контрольная группа.



**Рис. 3.** Число детей с восстановленными показателями МДА при клиническом выздоровлении.



**Рис. 4.** Динамика концентрации МДА и суммарной АОА у наблюдаемых больных ВВП контрольной группы. 1-й столбик – исходные данные, 2-й столбик – 8–10-е сутки, 3-й столбик – при выписке; последний столбик – условно здоровые дети (группа сравнения).

имели существенно сниженные значения его по отношению к нормальным величинам ( $15,11 \pm 0,34$  мкмоль/л). Как видно из приведенных данных, восстановление содержания цинка в сыворотке крови при очаговой пневмонии происходило более замедленно, и даже на фоне приема препарата сульфата цинка составило ( $12,39 \pm 0,17$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ). Данное обстоятельство мы склонны объяснить тем, что в этой группе пациентов показатели цинка в сыворотке крови изначально находились на максимально низких цифрах, и клинический процесс в силу гипорезистентности большинства детей нередко принимал торпидный характер. Для коррекции нарушенных гомеостатических звеньев в случаях очагово-воспалительной инфильтрации легких, по-видимому, потребление цинка происходит более интенсивно, что необходимо учитывать при дозировании цинксодержащих препаратов.

С целью более углубленной оценки эффективности цинка сульфата при лечении ВВП мы проследили динамику показателей ПОЛ в группах детей, получавших данный препарат и лечившихся традиционно.

Установлено, что при выписке из стационара полная нормализация МДА была отмечена у 92,31% больных сегментарной пневмонией и у 95,24% – долевой. При традиционной терапии показатели МДА достигли нормативных величин у 39,13 и 31,82% больных соответственно (рис. 3).

Что касается очаговой ВВП, то при данной форме воспалительного процесса восстановление МДА происходило замедленно, аналогично тому, как это наблюдалось при тестировании сывороточного цинка.

К моменту клинического выздоровления при анализе индивидуальных показателей МДА мы отметили восстановление его в 3 раза чаще на фоне приема цинка сульфата.

Исследование суммарной АОА явилось как бы «зеркальным» отражением динамики восстановления МДА. Чем выше были показатели данного конечного продукта пероксидации, тем ниже оказывались показатели системы антиоксидантной защиты у больных, не получавших цинка (рис. 4).

### Выводы

1. Среди детей школьного возраста с ВВП преобладающим морфологическим вариантом является очаговый.
2. У больных с очаговым вариантом ВВП на фоне существенного снижения уровня сывороточного цинка отмечалось более яркое течение процессов пероксидации.
3. Назначение цинка сульфата при очаговом варианте ВВП, в отличие от сегментарного и долевого процесса, способствовало более замедленным срокам восстановления содержания цинка и процессов пероксидации, что предопределяет необходимость более длительных курсов цинка сульфата.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Щеплягина Л.А. Фундаментальные и прикладные исследования по проблемам роста и развития детей и подростков. Рос. пед. журнал. 2000; 5: 5–11.
2. Практическая пульмонология детского возраста: Справочник. Под ред. В.К. Таточенко. М., 2008.
3. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Чернеховская Н.Е. Пневмония. М.: Экономика и информатика, 2002.
4. Макинтош Д. Распространенность пневмококковой инфекции в странах Западной Европы. Международный опыт использования 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины. Доклад на XII Конгрессе педиатров России (Москва, 2008). Пед. фармакология. 2008; 5 (2): 51–53.
5. Лукушкина Е.Ф. Пневмококковые инфекции как современная угроза здоровью детей раннего возраста: перспективы вакцинопрофилактики. Пед. фармакология. 2009; 6 (4): 21–24.
6. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002.
7. Страчунский Л.С. Эмпирическая антибактериальная терапия внебольничных пневмоний (обзор зарубежной литературы). Тер. архив. 2001; 3: 68–73.
8. Таточенко В.К., Серeda Е.В., Федоров А.М. и др. Антибактериальная терапия пневмонии у детей. Consilium Medicum. Педиатрия. 2001; 3 (8): 4–10.
9. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы пульмонологии. РМЖ. 2000; 8 (17): 727–729.
10. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина, 1991.
11. Макарова Т.П. Изменение гомеостаза цинка при заболеваниях почек у детей. Казанский мед. журнал. 2001; 82 (4): 278–281.
12. Файзуллина Р.А. Влияние микроэлементных нарушений на состояние перекисного окисления липидов при хроническом гастродуодените у детей. Педиатрия. 2002; 80 (3): 44–48.
13. Hambidge M. Human zinc deficiency. J. Nutr. 2000; 130 (5): 1344S–1349S.
14. Лаврова А.Е. Биологическая роль цинка в норме и при заболеваниях. Рос. пед. журнал. 2000; 3: 42–47.