



УДК 616.242–053.2/6.+616.633.495.9:546.41

Креатинурія і динаміка кальцієвого обміну у фазі загострення бронхіальної астми в дітей

В. І. Пузако, С. В. Трішина, В. М. Зорін, В. Б. Каліберденко

Відділкова клінічна лікарня на станції Сімферополь Придніпровської залізниці,
Кримський державний медичний університет ім. С. І. Георгієвського, Сімферополь

Ключові слова: бронхіальна астма, кальцій, креатинурія, креатинемія, креатин, креатинкіназна активність.

Феномен креатинурії (КУ) у хворих на бронхіальну астму (БА) відомий відносно давно. Рівень КУ корелює зі ступенем підвищення тонуусу гладенької мускулатури бронхів і набуває максимальних значень у період загострення хвороби, хоч і у фазі ремісії також істотно перевищує норму [2]. При цьому КУ, як правило, супроводжується креатинемією. Механізм виявлених відхилень у метаболізмі креатину вбачають у порушенні процесу його фосфорилування з подальшим перетворенням на креатинфосфат (КРФ), зумовленим дефіцитом АТФ в умовах тканинної гіпоксії. Внаслідок цього змінюється біоенергетичний обмін фосфатних сполук (АТФ, КРФ, АДФ) і виникають передумови для розвитку міастенічного синдрому [3]. Не виключено також, що КУ відображає інтенсифікацію катаболізму білків в процесі алергійної реакції. Зазначені наукові сентенції вибудовували переважно на підставі динаміки двох показників — рівнів креатину та креатиніну, при цьому зовсім необгрунтовано ігнорували вивчення активності креатинкінази (КК) — ферменту, що каталізує оборотну реакцію транспортування фосфорильних груп: креатин + АТФ — КРФ + АДФ. Крім того, чималий інтерес становить вплив іонів Кальцію на креатинфосфатний шлях транспортування енергії, з огляду на роль цього двовалентного катіона в патогенетичних реакціях БА. Підвищення внутрішньоклітинної концентрації іонів Кальцію зміщує активність КК у бік наростання швидкості витрачання КРФ для ресинтезу АТФ. Разом із цим пригнічення Кальцієм мітохондріальних реакцій, пов'язаних із синтезом АТФ, перешкоджає ресинтезу КРФ у мітохондріях. Названі процеси призводять до розщеплювання запасу КРФ і АТФ у клітинах із подальшою їхньою деградацією [8, 11].

Виходячи з викладеного, ми поставили за мету дослідження вивчити рівень креатинурії, креатинемії, креатинкіназної активності і концентрації Кальцію в біологічних середовищах (кров, сеча) у дітей, що страждають від БА інтерміту-

ючої та персистувальної форм у період загострення, тим паче, що ці параметри у названого контингенту хворих в аспекті, який цікавить нас, досі ніхто не вивчав.

Матеріал і методи дослідження

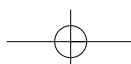
Обстежили 102 дитини, хворих на БА (58 хлопчиків і 44 дівчаток), віком від 8 до 14 років, що проходили стаціонарне лікування в пульмонологічних клініках м. Сімферополя. Інтермітуючий перебіг БА зареєстрували в 49 дітей, персистувальний — у 53. Призначене лікування на етапі реабілітації було традиційним і практично однаковим у всіх хворих дітей (фізіопроцедури, масаж грудної клітки, інгаляції, лікувальна фізкультура). Предметом вивчення були сироватка крові та добова сеча. Рівень Кальцію в біологічних середовищах вивчали за допомогою тест-наборів «Філісіт» (Дніпропетровськ), активність КК — тест-наборів «Лахема». Рівень креатину і креатиніну визначали за допомогою калориметричного методу, що ґрунтується на кольоровій реакції з пікріновою кислотою.

Дослідження проводили двічі: до початку та після завершення стаціонарного лікування. Контрольна група складалася зі здорових дітей віком від 7 до 14 років.

Опрацювали отримані дані методами математичної статистики, застосувавши програмний продукт «Statistika for Windows v. 6.0» (фірма «Stat Soft», США).

Результати та обговорення

Аналіз показників креатину і креатиніну в сироватці крові та добовій сечі виявив, що для дітей, хворих на БА, характерним є високий рівень креатинурії під час загострення хвороби (табл. 1). Значення цього показника в дітей з інтермітуючим перебігом БА більш як у 2 рази перевищує норму ($p < 0,01$), а в дітей із персистувальною формою хвороби — більш як у 3,5 разу ($p < 0,001$). Причому в останньому разі підвищений рівень





Таблиця 1

Показники обміну креатину в дітей, хворих на бронхіальну астму у фазі загострення

Група обстежених	Кількість пацієнтів	Сироватка крові			Добова сеча	
		Креатин, мг на 100 мл	Креатинін, ммоль/л	Активність креатинкінази, мккат/л	Креатин, г/д	Креатинін, ммоль/л
Здорові діти	20	0,320 ± 0,080	1,64 ± 0,17	0,480 ± 0,015	0,126 ± 0,050	2,36 ± 0,22
Інтермітуюча БА до лікування після лікування	25	0,408 ± 0,100	1,58 ± 0,27	0,300 ± 0,010 **	0,282 ± 0,090	2,66 ± 0,22
	24	0,268 ± 0,070	1,70 ± 0,29	0,390 ± 0,011 **	0,149 ± 0,080	2,14 ± 0,19
Персистувальна БА до лікування після лікування	26	0,544 ± 0,070 *	1,76 ± 0,32	0,210 ± 0,008 **	0,463 ± 0,040	2,51 ± 0,23
	27	0,488 ± 0,040 *	1,71 ± 0,28	0,360 ± 0,012 **	0,274 ± 0,090	2,57 ± 0,20

* Значення показника статистично значущо відрізняється від такого в групі практично здорових осіб, $p < 0,05$.
 ** Те саме, $p < 0,001$.

елімінації креатину із сечею зберігається й після закінчення стаціонарного лікування і становить (0,274 ± 0,090) г/д, що на 0,138 г/д перевищує норму ($p < 0,05$), тобто виявлена різниця досягає меж статистичної значущості. Схожу динаміку спостерігали і для концентрації креатину в сироватці крові у дітей з персистувальним варіантом перебігу БА. Підвищення рівня креатинемії порівняно з нормою також є характерним тільки для цієї групи хворих: (0,544 ± 0,070) мг на 100 мл ($p < 0,05$) у фазі загострення персистувальної БА, (0,488 ± 0,040) мг на 100 мл ($p < 0,05$) — у ранній період після нападу. У разі інтермітуючого перебігу БА названі показники перебувають у діапазоні норми ($p > 0,05$).

Дослідження КК свідчить, що активність цього ферменту істотно пригнічена у фазі загострення БА, незалежно від варіанта перебігу хвороби. Найнижчий показник — (0,210 ± 0,008) мккат/л відзначили у хворих із персистувальною формою БА у фазі загострення ($p < 0,001$). У дітей з інтермітуючою БА активність КК є дещо вищою — (0,300 ± 0,010) мккат/л, однак також нижчою за фізіологічний рівень — (0,480 ± 0,015) мккат/л ($p < 0,001$). Після закінчення стаціонарного ліку-

вання зареєстрували статистично значуще зростання ($p < 0,001$) рівнів активності КК у крові в дітей як з інтермітуючою, так і з персистувальною формами БА: (0,390 ± 0,011) і (0,360 ± 0,012) мккат/л відповідно, які не досягли діапазону фізіологічних значень ($p < 0,001$).

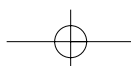
Отже, у дітей, які хворіють на персистувальну БА, виявили підвищення концентрації креатину в сироватці крові та в сечі в період загострення попри проведенне стандартне лікування. Креатинурія у дітей з персистувальною БА зумовлена не порушенням синтезу КРФ, а порушенням процесу рефосфорилування креатину, про що свідчить нормальний рівень креатиніну. Низька активність креатинкінази внаслідок елімінації креатину є характерною для дітей під час загострення персистувальної форми БА, хоча її рівень залишається достатнім для синтезу потрібної кількості циклів КРФ.

У табл. 2 наведено результати вивчення вмісту Кальцію в крові, слині та сечі. Концентрація Кальцію в досліджуваних біологічних рідинах у фазі загострення БА не виходила за межі нормальних значень в жодній з дослідних груп. До початку лікування у хворих на БА з інтермітую-

Таблиця 2

Показники вмісту Кальцію в біологічних середовищах у дітей, хворих на бронхіальну астму, ммоль/л

Група обстежених	Кількість пацієнтів	Кров	Слина	Сеча
Здорові діти	20	2,51 ± 0,06	1,20 ± 0,05	3,68 ± 0,07
Інтермітуюча БА до лікування після лікування	25	2,42 ± 0,05	1,13 ± 0,05	3,50 ± 0,05
	24	2,14 ± 0,06	1,32 ± 0,04	3,20 ± 0,05
Персистувальна БА до лікування після лікування	26	2,44 ± 0,08	1,22 ± 0,04	3,61 ± 0,04
	27	3,26 ± 0,08	1,41 ± 0,03	5,42 ± 0,01



чим перебігом концентрація Кальцію в сироватці крові становила $(2,14 \pm 0,06)$ ммоль/л за норми $(2,51 \pm 0,06)$ ммоль/л ($p > 0,05$). У добовій сечі та слині досліджувані показники концентрації Кальцію відповідно становили $(3,20 \pm 0,05)$ та $(1,32 \pm 0,04)$ ммоль/л і не виходили за межі фізіологічного діапазону ($p > 0,05$). Персистувальний перебіг БА у дітей до початку лікування також характеризується нормальним рівнем Кальцію в крові — $(3,26 \pm 0,08)$ ммоль/л ($p > 0,05$). Виявлений під час первинного обстеження показник у слині $(1,41 \pm 0,03)$ ммоль/л не відрізняється від такого в групі хворих дітей з інтермітуючим перебігом БА ($p > 0,05$). Разом з тим, він на $0,21$ ммоль/л перевищує значення показника в групі здорових дітей і ця відмінність досягає статистичної значущості ($p < 0,01$). Вміст досліджуваного двовалентного катіона в сечі до початку стаціонарного лікування був вищим за норму: $(5,42 \pm 0,10)$ ммоль/л ($p < 0,05$). Дослідження, проведене після закінчення лікування, виявило, що рівень Кальцію в крові не змінюється в жодній з дослідних груп. Що ж до слини і сечі, то значуще збільшення ($p < 0,01$) концентрації Кальцію в цих середовищах унаслідок лікування зареєстрували в дітей з персистувальним перебігом БА: $(1,68 \pm 0,04)$ та $(6,73 \pm 0,08)$ ммоль/л відповідно. У групі дітей з інтермітуючим перебігом БА вміст Кальцію зростає тільки в сечі і становить $(5,18 \pm 0,09)$ ммоль/л, що на $1,98$ ммоль/л перевищує початкове значення ($p < 0,05$), тоді як концентрація Кальцію в слині проти первинних показників не змінюється — $(1,29 \pm 0,05)$ ммоль/л ($p > 0,05$).

Дані кореляційного аналізу свідчать, що процеси КУ і кальційурії у дітей, які хворіють на персистувальну форму БА, взаємопов'язані, тому зміни кальцієвого гомеостазу в патогенезі хвороби можна розглядати як одну з причин порушення обміну креатину на клітинному рівні (табл. 3).

Однозначно пояснити походження виявлених показників кальцієвого гомеостазу та їхню динаміку в процесі лікування навряд чи можливо. Наприклад, сам факт підвищення концентрації

Кальцію в бронхіальному секреті констатує багато дослідників. Високий титр цього катіона у мокротинні є своєрідним маркером БА, що дає змогу верифікувати це захворювання в процесі диференційного діагностування. Проте чіткого пояснення цього феномена дотепер немає. На наш погляд, існують дві найвагомші причини підвищення вмісту Кальцію в бронхіальному секреті. Одну з них вбачаємо в його надмірному виробленні келихоподібними клітинами, кількість яких різко (майже вдвічі) зростає в разі БА. Другою причиною, що ми довели експериментально, може бути високий рівень резорбції води в просвіті бронхіального дерева, унаслідок чого й формується в'язкий секрет із високою концентрацією різних хімічних речовин, зокрема Кальцію [12]. Спостережувана динаміка показника Кальцію в мокротинні у дітей під впливом лікування, на нашу думку, відбиває нівелювання вищезазначених процесів і є одним із проявів саногенезу. Інтерпретація гіперкальційурії, що її реєструють у хворих дітей в динаміці лікування, була б нескладною та логічною, якби не одна обставина — нормальний рівень Кальцію в плазмі крові. Мабуть, ідеться про ефекти кальційуричних гормонів на органному (нирковому) рівні.

Отже, проведені дослідження дають підставу констатувати підвищені рівні креатинемії та креатинурії на тлі низької активності КК у дітей з персистувальним перебігом БА, що найчіткіше виявляється у фазі загострення. Інтерпретація одержаних показників має свої особливості, оскільки обстежуваний контингент — діти. У дітей же, як відомо, креатинурія в період статевого дозрівання внаслідок активного синтезу КРФ, який випереджає потребу м'язової тканини, — явище фізіологічне. Інші загальновідомі причини підвищеної КУ (авітаміноз Е та С, ендокринна патологія, міопатії тощо) ми відкинули в процесі діагностування під час формування дослідних груп. Раніше висунуте положення про те, що причиною КУ в разі БА може бути порушення утворення КРФ, має вагомий заперечення. Головний контраргумент — достатньо високий рівень креатиніну. Серед інших імовірних причин КУ розглядають порушення синтезу або прискорений розпад якоїсь білкової субстанції, що зв'язує креатин в м'язі, або збільшення швидкості оновлення фосфатних сполук, унаслідок чого креатин не встигає належно фосфорилуватися в тканині м'язів. Не виключено, що вплив креатину на окиснювальне фосфорилування пов'язаний з активацією КК [5]. Результати наших досліджень засвідчують зниження активності цього ферменту в разі БА, особливо у фазі загострення. Ефективне ж використання енергії КРФ забезпечує саме цей фермент, що бере участь у поста-

Таблиця 3

Кореляційний зв'язок показника креатинурії з концентрацією Кальцію в біологічних рідинах у дітей, хворих на бронхіальну астму у фазі загострення

Концентрація Кальцію	Креатинурія	
	Інтермітуюча БА	Персистувальна БА
Кров	+0,257	+0,189
Слина	+0,610	+0,587
Сеча	+0,587	+0,648

чанні енергії від вищезгаданої макроергічної сполуки для роботи Ca^{2+} -залежної АТФази у саркоплазматичному ретикулумі. Це відбувається на тлі істотного перевантаження клітин Кальцієм і його активної компартменталізації, зокрема в мітохондріях, де й має фосфорилуватися креатин [9]. Дуже важливим є той факт, що за постійної концентрації Кальцію всередині клітин силу скорочення міоцита визначає кількість циклів КРФ, залежна у свою чергу від внутрішньоклітинної концентрації креатину. Останній моделює силу скорочень навіть в умовах кальцієвого перевантаження, але за відсутності креатину силу скорочень зумовлює тільки Кальцій. Перевантаження Кальцієм мітохондрій цілком може спричинити порушення фосфорилування креатиніну і його «вимивання» з клітин. Внаслідок цього може виникати біохімічний каскад, що сприяє такому клінічному симптому БА, як бронхоспазм. Йдеться про те, що водночас із зниженням синтезу КРФ у мітохондріях зменшується швидкість фосфорилування АДФ у міофібрилах. Подальша інтенсифікація ресинтезу АТФ біля міофібрил, де є локальний пул АТФ і АДФ, призводить до наростання його ефективної локальної концентрації, що й зумовлює посилення скорочення. Хибне коло може замкнутися через здатність АДФ запобігати вивільненню Кальцію з мітохондрій [7]. Пояснити низький рівень КК за БА тільки впливом Кальцію навряд чи коректно, хоч цей двовалентний катіон має здатність активувати КК, і при цьому дія Кальцію не залежить від природи ізоферментів [1, 10]. Водночас відомо, що КК є не тільки конститутивним, а й індукцибельним ферментом і його активність прямо пропорційно залежить від рівня креатину, який активно елімінується за БА [8]. Не відкидаємо також ефекти, що модулюють циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ) [6]. Причому цАМФ може впливати не тільки на активність КК, а й на процеси

синтезу креатину, стимулюючи гуанідинацетат-метилтрансферазу, а також регулювати механізми засвоєння метаболіту м'язовою тканиною [4]. У цьому разі доречно буде нагадати про функціональний взаємозв'язок цАМФ і Кальцію в біологічних реакціях, зокрема в разі БА. Що ж до відносної гіперкальціурії в процесі реабілітаційної терапії, то з певною часткою ймовірності можна припускати її саногенетичний характер, оскільки елімінація Кальцію може істотно послабити дезактивацію β -адренорецепторів, пригнічення аденілатциклазної активності й виснаження пулу цАМФ. Беручи до уваги характер кореляційних зв'язків рівнів Кальцію і креатину в сироватці крові та сечі, можна говорити про взаємний вплив цих субстанцій.

Висновки

1. Креатинурія у дітей з персистувальною бронхіальною астмою зумовлена не порушенням синтезу креатинфосфату, а порушенням процесу рефосфорилування креатину, про що свідчить нормальний рівень креатину.

2. У дітей, що хворіють на бронхіальну астму персистувальної форми, підвищується концентрація креатину в сироватці крові та в сечі в період загострення і в ранній період після нападу та не відновлюється до норми в процесі лікування.

3. Низька активність креатинкінази внаслідок елімінації креатину є характерною для фази загострення персистувальної форми БА у дітей, хоча її рівень залишається достатнім для синтезу потрібної кількості циклів креатинфосфату.

4. Процеси креатинурії і кальційурії у дітей, що хворіють на персистувальну форму БА, взаємопов'язані, про що свідчать дані кореляційного аналізу. Тому зміни кальцієвого гомеостазу в патогенезі хвороби можна розглядати як один із чинників порушення обміну креатину на клітинному рівні.

Цитована література

1. *Влияние ионов кальция на креатинкиназные системы клеток миокарда* / В. А. Сакс, В. М. Кац, Р. Феттер и др. // Биохимия.— 1979.— Т. 44, вып. 9.— С. 1600—1613.
2. *Волков В. Т.* Креатиновая модель бронхоспазма // Тез. 3-го Нац. конгр. по болезням органов дыхания.— СПб., 1992.— С. 344.
3. *Волков В. Т.* Нарушение креатин-креатинина в патогенезе миастенического синдрома у больных бронхиальной астмой / В. Т. Волков, И. М. Федорова // Тимус и его роль в регуляции организма.— Томск, 2003.— С. 29—32.
4. *Ильина М. А.* К патогенезу креатинурии и аминокислотурии при нервно-мышечных заболеваниях / М. А. Ильина, Н. Ф. Полякова, А. П. Хохлов // Журн. невропатол. и психиатр.— 2003.— Вып. 7.— С. 1025—1028.
5. *Липская Т. Ю.* О проницаемости мембраны митохондрий для креатина / Т. Ю. Липская, Ю. В. Свиткин, А. О. Виноградов // Докл. АН СССР.— 1972.— Т. 4, № 2.— С. 471—473.
6. *О влиянии АМФ и пирофосфата на активность креатинкиназы* / С. Н. Лызлова, Н. Тааме, В. Е. Стефанов, Г. А. Юглакова // Структурные основы и регуляция биологической подвижности.— М., 2004.— С. 108—111.



7. *Петренко А. Ю.* Высвобождение Ca^{2+} из митохондрий печени крыс, подвергшихся глубокому замораживанию / А. Ю. Петренко, А. М. Белоус, Г. Ф. Жегунов // Укр. биохим. журн.— 1984.— Т. 56, № 4.— С. 447–551.
8. *Сакс В. А.* Внутриклеточный транспорт энергии: фосфокреатиновый путь // Успехи биол. химии.— 1983.— Т. 24.— С. 40–64.
9. *Федосеев Г. Б.* Роль нарушений гомеостаза двухвалентных катионов в патогенезе и клинической картине бронхиальной астмы / Г. Б. Федосеев, А. В. Емельянов, А. Г. Нескоромный // Тер. арх.— 2002.— № 3.— С. 8–12.
10. *Четверикова Е. П.* Действие кальция на активность креатинкиназы и константу равновесия реакции / Е. П. Четверикова, Л. Л. Алиевская, А. В. Кринская // Биохимия.— 1971.— Т. 36, вып. 4.— С. 717–722.
11. *Fleckenstein A.* Calcium and the Heart / A. Fleckenstein, P. Harris, L. Opie.— Philadelphia: Acad. Pres., 2003.— P. 138–188.
12. *Trishina S.* One of the causes of disturbances of mucociliary clearance in bronchial asthma. World congress of asthmology, France, 2002.— P. 102.

Креатинурия и динамика кальциевого обмена в фазе обострения бронхиальной астмы у детей

В. И. Пузако, С. В. Тришина, В. Н. Зорин, В. Б. Калиберденко

С целью изучения уровня креатинурии, креатинемии, креатинкиназной активности и концентрации кальция в биологических средах (кровь, слюна, моча) у детей, которые страдают интермиттирующей и персистирующей формами бронхиальной астмы (БА), обследованы 102 ребенка.

Анализ показателей свидетельствует, что креатинурия у детей с персистирующей БА обусловлена не нарушением синтеза креатинфосфата, а нарушением процесса рефосфорилирования креатина, о чем свидетельствует нормальный уровень креатина. У таких детей отмечается повышение концентрации креатина в сыворотке крови и моче в период обострения и в ранний послеприступный период, которая модулируется к норме в процессе реабилитационного лечения. Низкая активность креатинкиназы в результате элиминации креатина, характерна для фазы обострения персистирующей формы БА у детей. Процессы креатинурии и кальцийурии у детей с персистирующей формой БА взаимосвязаны, поэтому изменения кальциевого гомеостаза в патогенезе болезни можно рассматривать как одну из причин нарушения обмена креатина на клеточном уровне.

Creatinuria and the dynamics of calcium metabolism at bronchial asthma exacerbation in children

V. I. Puzako, S. V. Trishyna, V. M. Zorin, V. B. Kaliberdenko

The investigation has been held on 102 pediatric patients with intermittent and persistent bronchial asthma (BA) to study the level of creatinuria, creatinemia, creatine kinase activity and calcium concentration in biological fluids (blood, saliva, urine).

The analysis of these parameters showed that creatinuria in children with persistent BA is determined by the disorders in the creatinine re-phosphorylation process rather than disturbance of the KRP synthesis that could be determined by the normal creatinine level. The increase of blood serum and urine creatinine levels has been observed in such children in the periods of exacerbation and the early post attack period, hereafter they were normalized during rehabilitation treatment. The low activity of creatine kinase resulting from creatinine elimination is typical for the children in the phase of BA exacerbation. The processes of creatinuria and calciuria in children with persistent BA are interconnected. Therefore the changes in calcium homeostasis in the disease pathogenesis can be considered as one of the reasons of the creatinine metabolism disorders on the cellular level.

