



# Патогенетическое значение мембранных и метаболических нарушений при бронхитах у детей

Е.А. Самороднова, Р.А. Файзуллина, О.И. Пикуза, А.М. Закирова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Казань

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить особенности течения внутриклеточных и внеклеточных процессов свободно-радикального окисления (СРО) во взаимосвязи с состоянием клеточных мембран при различных клинических вариантах бронхита у детей.

**Дизайн:** проспективное когортное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование включены 237 детей в возрасте от 2 до 15,5 года с диагнозом бронхита. По клиническим вариантам течения бронхита пациенты были разделены на три группы: острый бронхит (ОБ) — 91 ребенок (средний возраст — 9,8 года); острый обструктивный бронхит (ООБ) — 32 ребенка (средний возраст — 7,5 года); рецидивирующий бронхит (РБ) — 114 детей (средний возраст — 10,2 года). Группу сравнения составили 43 условно здоровых ребенка (средний возраст — 9,5 года). Проведено клинико-anamnestическое обследование всех детей, стандартные инструментально-лабораторные исследования. Изучали активность СРО (по показателям спонтанной и зимозан-индуцированной люминол-зависимой хемилюминесценции, ИХЛ), параметры суммарной антиокислительной активности (АОА) сыворотки крови и церулоплазмينا (ЦП). Проницаемость мембраны эритроцитов для натрия фиксировали методом определения максимальной скорости  $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта (ПТ) в эритроцитах.

**Результаты.** У всех пациентов регистрировалось увеличение скорости  $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -ПТ, среднее значение ее при ОБ было  $232 \pm 7,0$  ( $p < 0,05$ ), у больных с ООБ —  $269 \pm 10,0$  ( $p < 0,05$ ), РБ —  $328 \pm 11,0$  мкМ Li ( $p < 0,01$ ). При ОБ уровень ИХЛ независимо от фазы заболевания практически не менялся по отношению к норме ( $137,61 \pm 22,3$  имп/мин/1000 ПМНЛ). При ООБ в начале заболевания регистрировалась значительная активация ИХЛ (до  $208,98 \pm 7,6$  имп/мин/100 ПМНЛ) с последующей нормализацией при клиническом выздоровлении. У больных с РБ показатель ИХЛ в разгар заболевания составил лишь  $107,06 \pm 26,42$  имп/мин/1000 ПМНЛ, а при клиническом выздоровлении отмечалась еще более значительная депрессия — до  $66,41 \pm 8,9$  имп/мин/100 ПМНЛ ( $p < 0,001$  при сравнении со здоровыми детьми).

В остром периоде болезни при всех вариантах течения бронхита наблюдалось значимое повышение уровня малонового диальдегида, однако наибольшая концентрация его регистрировалась у пациентов с РБ, она существенно отличалась не только от показателей детей группы сравнения, но и от значений у больных с ОБ и ООБ, и при стабилизации клинической симптоматики нарастала до  $3,72 \pm 0,08$  мкМ/л ( $p < 0,05$ ). У больных ОБ к моменту выздоровления показатели суммарной АОА восстанавливались до  $39,9 \pm 0,59\%$  ( $p < 0,05$ ), хотя еще не достигали контрольных величин ( $42,39 \pm 0,49\%$ ). Уровень ЦП также повышался до  $64,98 \pm 0,43$  мг%, но еще значимо не отличался от исходного значения. При ООБ суммарная АОА не достигала максимума. Средний показатель ее практически не изменялся. У больных РБ показатели суммарной АОА не только не приближались к норме, но даже существенно снизились ( $p < 0,05$ ), что сочеталось с одновременным падением концентрации ЦП сыворотки крови с  $60,20 \pm 0,52$  мг% до  $57,83 \pm 0,41$  мг% ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Стойкость и интенсивность мембранных нарушений и метаболических сдвигов у детей с бронхитами имеют высокую значимость в патогенезе рецидивирующего воспалительного процесса в бронхах и могут служить критериями прогноза течения заболевания, определять тактику терапии.

**Ключевые слова:** дети, бронхит, сводно-радикальное окисление липидов, ионно-транспортная система, антиокислительная активность, церулоплазмин.

**Вклад авторов:** Самороднова Е.А., Закирова А.М. — обследование пациентов, сбор первичного материала для рукописи, анализ полученной информации, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Пикуза О.И., Файзуллина Р.А. — планирование, разработка дизайна исследования, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Самороднова Е.А., Файзуллина Р.А., Пикуза О.И., Закирова А.М. Патогенетическое значение мембранных и метаболических нарушений при бронхитах у детей. Доктор.Ру. 2021; 20(10): 18–24. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-18-24



## Pathogenic Significance of Membrane and Metabolic Disorders in Paediatric Bronchitis

E.A. Samorodnova, R.A. Faizullina, O.I. Pikuza, A.M. Zakirova

Kazan State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation 420012

## ABSTRACT

**Study Objective:** To study the features of intracellular and extracellular free-radical oxidation (FRO) processes with reference to the cellular membrane condition in various clinical forms of paediatric bronchitis.

**Study Design:** prospective cohort study.

Самороднова Елена Анатольевна (**автор для переписки**) — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 4063-3709. <https://orcid.org/0000-0003-2668-3746>. E-mail: [elenasamorodnova@yandex.ru](mailto:elenasamorodnova@yandex.ru) (Окончание на с. 19.)

**Materials and Methods.** The study included 237 children aged 2 to 15.5 years old with bronchitis. The patients were divided into three groups depending on the clinical form of bronchitis: acute bronchitis (AB) — 91 children (mean age: 9.8 years old); acute obstructive bronchitis (AOB) — 32 children (mean age: 7.5 years old); and recurrent bronchitis (RB) — 14 children (mean age: 10.2 years old). The control group included 43 conditionally healthy children (mean age: 9.5 years old). We conducted clinical examination, as well as standard instrumental and laboratory tests and interviewed all children. We studied FRO activity (using spontaneous and zymozan-induced luminol-depend chemoluminescence, ICL), cumulative serum antioxidant activity (AOA), and ceruleoplasmin (CP). Red-cell membranes permeability by sodium was measured using determination of the maximum rate of Na<sup>+</sup>-Li<sup>+</sup>-exchange transport (ET) in RBC.

**Study Results.** All patients demonstrated increased rate of Na<sup>+</sup>-Li<sup>+</sup>-ET, with the mean value in AB being 232 ± 7.0 (p < 0.05), in OAB — 269 ± 10.0 (p < 0.05), in RB — 328 ± 11.0 μmol Li (p < 0.01). In AB, ICL level was relatively constant vs. normal value irrespective of the disease phase (137.61 ± 22.3 counts/min/1,000 PMNL). In early OAB, ICL was significantly more active (up to 208.98 ± 7.6 counts/min/1,000 PMNL) which normalised later at clinical recovery. In patients with RB, peak ICL was as low as 107.06 ± 26.42 counts/min/1,000 PMNL; at clinical recovery, the value was even lower — 66.41 ± 8.9 counts/min/1,000 PMNL (p < 0.001 vs. healthy children).

In acute phase of all forms of the disease, we recorded a significant raise in malondialdehyde; however, its peak concentration was seen in patients with RB; the value was significantly different not only from controls, but also from patients with AB and OAB; and at clinical stabilisation, the value reached 3.72 ± 0.08 μmol (p < 0.05). Patients with AB at recovery had the cumulative AOA of 39.9 ± 0.59% (p < 0.05); however, the control value was not achieved (42.39 ± 0.49%). CP levels were raised as well and reached 64.98 ± 0.43 mg%, but did not differ significantly from the initial value. In OAB, the cumulative AOA did not reach its peak value. Its mean value remained the same. In patients with RB, the cumulative AOA did not reach the normal value, but also reduced a lot (p < 0.05), together with reduced serum CP concentration from 60.20 ± 0.52 mg% to 57.83 ± 0.41 mg% (p < 0.05).

**Conclusion.** Persistence and intensity of membrane and metabolic shifts in children with bronchitis are of great significance in the pathogenesis of a recurrent inflammation in bronchi and can be used as prediction criteria of the disease, allowing to set up a management plan.

**Keywords:** children, bronchitis, free-radical oxidation of lipids, ion exchange system, antioxidant activity, ceruleoplasmin.

**Contributions:** Samorodnova, E.A. and Zakirova, A.M. — patient examination, raw materials collection for manuscript, information analysis, statistical data processing, text of the article; Pikuza, O.I. and Faizullina, R.A. — planning, study design, approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Samorodnova E.A., Faizullina R.A., Pikuza O.I., Zakirova A.M. Pathogenic Significance of Membrane and Metabolic Disorders in Paediatric Bronchitis. Doctor.Ru. 2021; 20(10): 18–24. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-18-24

## ВВЕДЕНИЕ

Болезни органов дыхания у детей во всех возрастных группах имеют наибольший удельный вес в структуре заболеваемости. Традиционно лидирует острое поражение верхних отделов респираторного тракта инфекционной этиологии, но вместе с тем бронхиты по-прежнему остаются значимой патологией в педиатрической практике [1, 2]. Частота и формы воспалительного поражения бронхов существенно варьируют, что связано как с возрастными анатомо-морфологическими особенностями строения, отягощенным преморбидным фоном, так и с влиянием экологических, социальных и других внешних факторов [1–3].

Хотя пик заболеваемости бронхитами приходится на ранний возраст и в большинстве случаев преобладает нетяжелое течение, следует подчеркнуть, что нередко эта патология может иметь затяжной и/или рецидивирующий характер и стать причиной формирования стойкой бронхиальной гиперреактивности, а в дальнейшем — хронических заболеваний бронхолегочной системы. Несмотря на то что в настоящее время разработаны федеральные клинические рекомендации по их лечению, ряд важных аспектов патогенеза требует дальнейшего изучения, особенно для выявления взаимосвязи особенностей течения воспаления с индивидуальными параметрами метаболизма и иммунологической реактивности детей, а не только действия инфекционных агентов [1–3].

В течение последних десятилетий активно развивается новое научное направление, находящееся на стыке клинических дисциплин и патофизиологии, — клиническая мембранология. Современные исследователи отмечают ключевую роль биомембран как в функционировании каждой отдельной клетки, так и в жизнедеятельности организма в целом, ими доказано решающее значение мембранного повреждения в патогенезе многих заболеваний [4–6]. Основная роль в инициации повреждения клеточных мембран принадлежит образованию активных форм кислорода и пероксидации, то есть свободно-радикальному окислению (СРО). И если в физиологических условиях сохраняется баланс между уровнем перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активностью антиокислительной системы, то под действием инфекционного фактора в дыхательных путях при развитии воспаления происходит его нарушение вследствие избыточного образования свободных радикалов, которые тесно связаны с процессами ПОЛ [7–11].

Воспалительный процесс в бронхах в большинстве случаев запускается и поддерживается инфекционными факторами, поэтому очень значительно на течение воспаления при бронхитах влияют нейтрофилы, их функциональная активность и микробицидный потенциал, а они, в свою очередь, определяются уровнем кислородозависимого метаболизма, тесно взаимосвязанного с активностью ПОЛ, а также состоянием антиоксидантной защиты [12].

Файзуллина Резеда Абдулахатовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 3435-5952. <https://orcid.org/0000-0002-7209-5737>. E-mail: r868@mail.ru

Пикуза Ольга Ивановна — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 1341-4580. <https://orcid.org/0000-0001-5332-8630>. E-mail: pdb-fr@yandex.ru

Закирова Альфия Мидхатовна — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 4214-9400. <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>. E-mail: azakirova@gmail.com

(Окончание. Начало см. на с. 18.)

Нарушение равновесия этих систем в итоге приводит к мембранопатологическим процессам и отрицательно сказывается на функциях всех клеточных структур. Их несостоятельность вызывает возрастание активности ПОЛ, что во многом определяет особенности течения воспаления в бронхах, потенцирует повторные эпизоды заболевания, а в дальнейшем — хронизацию процесса [7, 12].

Несмотря на большое количество исследований, продемонстрировавших ряд характерных особенностей современной этиологии и механизмов патогенеза, а также клинической картины бронхолегочных заболеваний, малоизученной остается роль внутри- и внеклеточных компонентов свободно-радикальных процессов во взаимосвязи с вариантом течения и прогнозом воспалительного поражения бронхов.

**Цель исследования:** изучить особенности течения внутриклеточных и внеклеточных процессов СРО во взаимосвязи с состоянием клеточных мембран при различных клинических вариантах бронхита у детей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 237 детей в возрасте от 2 до 15,5 года с диагнозом бронхита, находившихся на стационарном лечении в Детском стационаре ГАУЗ «ЦГКБ № 18» г. Казани с 2015 по 2019 г. По клиническим вариантам течения бронхита пациенты были разделены на три группы: острый бронхит (ОБ) — 91 ребенок (47 мальчиков, 44 девочки) в возрасте от 3 до 15 лет, средний возраст — 9,8 года; острый обструктивный бронхит (ООБ) — 32 ребенка (15 мальчиков, 17 девочек) в возрасте от 2 до 13 лет, средний возраст — 7,5 года; рецидивирующий бронхит (РБ) — 114 детей (66 мальчиков, 48 девочек) в возрасте от 3 до 15,5 года, средний возраст — 10,2 года.

Группу сравнения составили 43 условно здоровых ребенка (23 мальчика, 20 девочек) в возрасте от 3 до 14 лет, средний возраст — 9,5 года, не имевших на момент обследования острой инфекционной патологии и обострения хронических заболеваний.

Все родители подписали добровольное информированное согласие на обследование детей.

Диагноз бронхита и его клинического варианта устанавливался на основании данных анамнеза и совокупности симптомов респираторного, интоксикационного и катарального синдромов, согласно клиническим рекомендациям и классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей<sup>1</sup> [13].

Критериями диагноза ОБ были наличие респираторных жалоб в виде кашля преимущественно продуктивного характера и рассеянных лабильных разнокалиберных влажных и/или сухих хрипов, умеренного катарального синдрома со стороны верхних дыхательных путей, а также отсутствие или незначительная выраженность интоксикационного синдрома, отсутствие симптомов дыхательной недостаточности.

У пациентов с ООБ дополнительно к вышеперечисленным симптомам фиксировались признаки бронхиальной обструкции в виде приступообразного малопродуктивного кашля, экспираторной одышки, свистящего дыхания, а при объективном обследовании — коробочный оттенок перкуторного звука и преобладание сухих свистящих хрипов по всем полям легких. Кроме того, симптомы дыхательной недостаточности 1–2-й степени в течение 2–3 дней в начале заболе-

вания регистрировались преимущественно у детей раннего и дошкольного возраста.

У пациентов с диагнозом РБ на фоне респираторных вирусных инфекций картина ОБ развивалась 3 и более раз в течение года, а продолжительность каждого эпизода составляла до 10–14 дней, тогда как в первых двух группах не превышала 7–8 дней.

В комплекс обследования всех детей были включены стандартные инструментально-лабораторные исследования: общие анализы крови, мочи, кала; рентгенография органов грудной клетки для исключения пневмонии проводилась у больных с длительно сохраняющимися симптомами интоксикации и/или локальными физикальными изменениями в легких, у пациентов с РБ — оценка ФВД.

Активность СРО изучали по показателям спонтанной и зимозан-индуцированной люминол-зависимой хемилюминесценции (ХЛ) нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови на аппарате CL-3403. Интенсивность ПОЛ определяли по уровню конечных токсических продуктов активных соединений тиобарбитуровой кислоты (ТБК) по методу В.Б. Гаврилова (1987).

Уровень антиоксидантной защиты регистрировали с помощью исследования показателей суммарной антиокислительной активности (АОА) сыворотки крови по методу Ю.Г. Азнабаевой (2001) и активности белка церулоплазмينا (ЦП). Определение суммарной АОА проводили в условиях инициации перекисного окисления двухвалентным железом и оценивали ТБК-активность в модельной системе с желточными липопротеинами (ЖЛП) и в той же системе с добавленным плазмы крови. Показатель рассчитывали по формуле:

$$АОА = 100 - E_{\text{опыт}}/E_{\text{контроль}} \times 100\%$$

где  $E_{\text{опыт}}$  — оптическая плотность в системе «ЖЛП + плазма крови»,  $E_{\text{контроль}}$  — оптическая плотность в системе ЖЛП без плазмы крови.

Концентрацию ЦП в сыворотке крови измеряли методом, основанным на окислении им р-фенилендиамина. По оптической плотности образующихся продуктов определяли содержание ЦП в сыворотке крови.

Проницаемость мембраны эритроцитов для натрия фиксировали с помощью измерения максимальной скорости  $Na^+Li^+$ -противотранспорта (ПТ) в эритроцитах (M. Canessa и соавт., 1980). Скорость  $Na^+Li^+$ -ПТ оценивали путем сравнения средних величин, а также методом квартильного анализа. Квартили — это абсциссы вертикальных линий, которые рассекают площадь под кривой распределения признака на 4 равные части, что предполагает одинаковую вероятность попадания случайных величин в каждую из этих 4 равных частей. В нашем исследовании под квартилем мы понимали фактически определенный диапазон величин скорости  $Na^+Li^+$ -ПТ (4 квартиля — 4 диапазона величины скорости  $Na^+Li^+$ -ПТ).

Приведенные показатели оценивались в начале заболевания и при клиническом выздоровлении и обязательно соотносились с результатами объективного обследования.

Полученные данные обрабатывались методами описательной статистики с вычислением средних величин (M) и их стандартных отклонений (SD). Статистическая значимость различий средних сравниваемых величин определялась по коэффициенту Стьюдента, различия считали статистически

<sup>1</sup> Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. М.: Российское респираторное общество; 2009. 18 с.

значимыми при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка материала выполнена с помощью специализированных пакетов прикладных программ Excel-2010 и Statistica 10.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Формирование рецидивирующего и хронического воспаления в бронхиальном дереве во многом связано как с экзогенными факторами (экологией региона и жилища, социальным окружением и образом жизни семьи пациентов), так и с эндогенными (состоянием здоровья родителей, особенностями пренаталь-

ного периода и раннего детства). Наиболее значимые факторы медико-социального риска представлены в *таблице 1*.

Анализ анамнестических данных показал, что в группе детей с РБ чаще выявлялись факторы риска формирования бронхолегочной патологии, как социальные, так и медико-биологические.

В ходе исследования выявлены следующие особенности клинической картины ОБ и РБ у детей: родители больных раннего возраста чаще обращались к педиатру в среднем на 3–4-й день болезни, тогда как родители детей старше

Таблица 1 / Table 1

**Факторы медико-социального риска у детей при различных вариантах бронхита**  
 Medical and social risk factors in children with various forms of bronchitis

| Анамнестические данные / Life record   | Острый бронхит / Acute bronchitis  | Острый обструктивный бронхит / Obstructive acute bronchitis                        | Рецидивирующий бронхит / Recurrent bronchitis  |
|--|--|--|--|
| <i>Социальный анамнез / Social history</i>   |  |  |  |
| Полная семья / Two-parent family   | 70%  | 80%  | 35%  |
| Удовлетворительные жилищно-бытовые условия / Satisfactory living conditions                      | 89%  | 84%  | 74%  |
| Пассивное курение в жилом помещении / Passive smoking indoors                                    | 9%   | 31%  | 56%  |
| Раннее начало посещения детского сада (с 1,5 года) / Early start of nursery (from 1.5 years old) | 10%  | 6%   | 49%  |
| <i>Особенности внутриутробного периода и раннего детства / Antenatal period and infancy</i>      |  |  |  |
| Наследственный анамнез / Hereditary history  | Не отягощен / Unremarkable   | Отягощен у 75% по аллергической патологии / Positive for allergies in 75%          | Отягощен у 28% по бронхолегочной патологии / Positive for bronchopulmonary conditions in 28%   |
| Неблагоприятное течение беременности и родов / Complicated pregnancy and labour                  | 35%  | 37%  | 72% (угроза прерывания беременности, экстрагенитальная патология, гестозы, слабость родовой деятельности, асфиксия плода в родах и др. / threatened miscarriage, extragenital pathology, gestational toxicosis, poor uterine contraction strength, intrauterine asphyxia, etc. ) |
| Физическое развитие при рождении / Physical fitness at birth                                     | Нормосомия, нормотрофия у 94% / Normal in 94%                              | Нормосомия, нормотрофия у 97% / Normal in 97%                                      | Задержка внутриутробного развития у 20% / Intrauterine growth retardation in 20%   |
| Течение раннего неонатального периода / Early neonatal period                                    | Физиологичное у 80% / Physiological values in 80%                          | Физиологичное у 94% / Physiological values in 94%                                  | У 50% были пограничные состояния, перинатальная патология центральной нервной системы, внутриутробное инфицирование / 50% had borderline states, perinatal CNS pathology, intrauterine infections  |
| Грудное вскармливание / Breastfeeding  | 60% — до года и более / 60% — 1 year+                                      | 70% — до 6 мес, 40% — до 1 года / 70% — not more than 6 months, 40% — up to 1 year | Грудное вскармливание до 3–6 мес — 50%, искусственное с рождения — 18%, неправильное и раннее введение прикорма — 21% / Breastfeeding up to 3–6 months — 50%, bottle feeding from birth — 18%, incorrect and early introduction supplemental feeding — 21%                       |
| Первое острое респираторное заболевание / First acute respiratory disease                        | 7–10 мес (в форме ринита, фарингита) / 7–10 months (rhinitis, pharyngitis) | 3–5 мес (в форме ринита, фарингита) / 3–5 months (rhinitis, pharyngitis)           | До 3 мес — 40%, до 6 мес — 85% (в форме бронхита, пневмонии — 45% случаев) / Up to 3 months — 40%, up to 6 months — 85% (bronchitis, pneumonia — 45% of cases)   |

7 лет — на 2–3-й неделе от начала заболевания. Эти пациенты успевали получить амбулаторно по назначению врача один и более курс антибактериальных препаратов.

Дети с ООБ, как правило, поступали в стационар в первые дни от начала заболевания ввиду тяжести состояния из-за бронхообструктивного синдрома (БОС).

В целом состояние наблюдаемых пациентов в подавляющем большинстве случаев оценивалось как среднетяжелое за счет респираторного синдрома и умеренно выраженной интоксикации, лишь в 5% случаев оно было тяжелым (у детей раннего возраста), главным образом вследствие БОС.

Проявления БОС купировались на 3–5-е сутки, а нормализация общего состояния и физикальных данных наступала при ОБ к 5–7-му дню наблюдения, при РБ — к 8–10-му дню.

Данные лабораторно-инструментальных исследований демонстрировали умеренный характер воспалительной реакции у 70% детей с ОБ (простым и обструктивным), тогда как у детей с РБ она преимущественно либо была незначительной, либо практически отсутствовала. Рентгенографически регистрировались признаки усиления бронхолегочного рисунка, а в случаях ООБ у 60% больных — повышенная прозрачность легочных полей. При оценке ФВД у пациентов с РБ значимые нарушения отсутствовали.

Для изучения состояния антиоксидантной защиты и активности процессов СРО при различных клинических вариантах течения бронхита у детей, а также для характеристики состояния клеточных мембран нами проведено исследование ионно-транспортной функции клеточных мембран по показателям максимальной скорости  $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -ПТ через мембрану эритроцита. Для учета популяционного распределения признака в ряду использовали квартильный анализ скорости  $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -ПТ. Границы квартилей были определены по данным детей группы сравнения: для I квартиля — 63–165, для II — 166–216, для III — 217–259, для IV — 260–464 мкМ Li. Средний показатель здоровых детей —  $210 \pm 10$  мкМ Li. У всех пациентов, включенных в исследование, регистрировалось увеличение скорости  $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -ПТ, среднее значение ее при ОБ было  $232 \pm 7,0$  ( $p < 0,05$ ), у больных с ООБ —  $269 \pm 10,0$  ( $p < 0,05$ ), РБ —  $328 \pm 11,0$  мкМ Li ( $p < 0,01$ ). Квартили скорости  $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -ПТ у участников исследования представлены в таблице 2.

Таким образом, ОБ чаще выявлялся у детей со скоростью  $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -ПТ II квартиля (166–216 мкМ Li), у детей с ООБ — III квартиля (217–259 мкМ Li), а РБ — IV квартиля (260–464 мкМ Li).

Следует отметить, что высокая скорость  $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -ПТ, согласно данным экспериментальных и клинических исследований, регистрировалась при нарушении функционирования мембраны клеток [4–7]. В таких случаях фиксируется надпороговая концентрация свободного цитоплазматического  $\text{Ca}^{2+}$ , являющаяся маркером недостаточности механизма мембран-

ной регуляции свободного  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме, что рассматривается как ключевое звено мембранной концепции патогенеза развития заболеваний.

При этом подобные нарушения обнаруживаются в клетках как возбудимого, так и невозбудимого типа (гладкомышечных, тромбоцитах, эритроцитах, синапсосомах, кардиомиоцитах, лимфоцитах, адипоцитах, фибробластах, эпителии слюнных желез и т. д.), т. е. имеют глобальный характер [4–6, 8].

Таким образом, можно предположить, что генетически обусловленный избыток цитоплазматического  $\text{Ca}^{2+}$ , исходно наблюдающийся у детей с высокой скоростью  $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -ПТ (величинами IV квартиля), указывает на предрасположенность пациентов к формированию бронхиальной гиперреактивности, одного из существенных механизмов рецидивирования воспаления в бронхах, с возможным развитием в дальнейшем у них бронхиальной астмы.

Одним из специальных методов нашего исследования было изучение функционального состояния нейтрофильных гранулоцитов по показателям биоцидности методом реактивной спонтанной и зимозан-индуцированной люминол-зависимой ХЛ. Показатели спонтанной ХЛ (СХЛ) у детей с бронхитами в остром периоде были существенно повышены по сравнению с таковыми у условно здоровых детей:  $1135,37 \pm 44,1$  имп/мин против  $736,37 \pm 45,2$  имп/мин ( $p < 0,001$ ).

При индивидуальном анализе СХЛ мы отметили ее высокую вариабельность — от 500 до 2500 имп/мин. При этом у 35% больных уровень СХЛ находился в пределах контрольных величин, в остальных случаях он был существенно повышен, достигая у отдельных пациентов максимальных значений.

С учетом полученных данных можно предполагать, что у 65% больных бронхитом заболевание обусловлено вирусно-бактериальной ассоциацией или бактериями, поскольку известно, что активация СХЛ происходит на фоне бактериальной стимуляции. Нормальный или несколько сниженный уровень СХЛ у остальных детей, напротив, указывает, по-видимому, на вирусную природу заболевания.

При клиническом выздоровлении уровень СХЛ во всех группах снижался более чем в 2 раза (в среднем до  $668,16 \pm 40,29$  имп/мин) и существенно не отличался от такового у условно здоровых детей ( $p > 0,05$ ).

Наибольший интерес представляли результаты исследования показателей индуцированной люминол-зависимой ХЛ (ИХЛ), которые были четко взаимосвязаны с формой бронхита. При остром процессе в бронхах уровень ИХЛ независимо от фазы заболевания практически не менялся по отношению к норме ( $137,61 \pm 22,3$  имп/мин/1000 ПМНЛ). При ООБ в начале заболевания регистрировалась значительная активация ИХЛ (до  $208,98 \pm 7,6$  имп/мин/100 ПМНЛ) с последующей нормализацией при клиническом выздоровлении.

Таблица 2 / Table 2

Квартили скорости  $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта у обследованных детей, n (%)  
Quartiles of  $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -exchange transport rate in examined children, n (%)

| Группы / Groups  | I квартиль / I quartile | II квартиль / II quartile | III квартиль / III quartile | IV квартиль / IV quartile |
|--|-------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Острый бронхит / Acute bronchitis (n = 91)                           | 5 (5,5)                 | 46 (50,5)                 | 30 (33,0)                   | 10 (11,0)                 |
| Острый обструктивный бронхит / Obstructive acute bronchitis (n = 32) | 3 (9,4)                 | 7 (21,9)                  | 13 (40,6)                   | 9 (28,1)                  |
| Рецидивирующий бронхит / Recurrent bronchitis (n = 114)              | 10 (8,8)                | 12 (10,5)                 | 27 (23,7)                   | 65 (57,0)                 |

У больных с РБ продукция активных форм кислорода в индуцированном тесте ХЛ носила менее выраженный характер, и показатель ее в разгар заболевания составил лишь  $107,06 \pm 26,42$  имп/мин/1000 ПМНЛ, а при клиническом выздоровлении отмечалась еще более значительная депрессия ИХЛ — до  $66,41 \pm 8,9$  имп/мин/100 ПМНЛ ( $p < 0,001$  при сравнении со здоровыми детьми) (рис.). Подобная динамика ИХЛ у больных РБ может быть расценена как снижение потенциальных ресурсов биоцидности нейтрофильных гранулоцитов, иными словами, адаптационных резервов.

Кроме процессов СРО, протекающих внутриклеточно, по параметрам ХЛ, мы изучили данный механизм на внеклеточном уровне в сыворотке крови.

Средняя концентрация малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови у детей группы сравнения составила  $0,72 \pm 0,04$  мкМ/л. Индивидуальные показатели МДА варьировали от 0,08 до 1,26 мкМ/л. При этом у подавляющего большинства детей (84%) наблюдался уровень МДА 0,84 мкМ/л, в связи с чем он был принят нами за пограничный.

Хотя в остром периоде болезни при всех вариантах течения бронхита отмечено значимое повышение уровня МДА, однако наибольшая концентрация его регистрировалась у пациентов с РБ, она существенно отличалась не только от показателей детей группы сравнения, но и от значений у больных с ОБ и ООБ (табл. 3).

При ОБ средний показатель МДА при выздоровлении существенно не изменялся ( $p > 0,05$ ). У детей с рецидивирующим вариантом течения процесса при стабилизации клинической симптоматики зарегистрировано нарастание концентрации МДА до  $3,72 \pm 0,08$  мкМ/л ( $p < 0,05$ ). Следовательно, процессы активации ПОЛ носят стойкий и выраженный характер и на момент клинического выздоровления полностью не купируются.

В динамике болезни мы оценивали состояние детей в зависимости от клинической формы бронхита по данным суммарной АОА и активности ЦП. Так, у больных ОБ показатели суммарной АОА восстанавливались до  $39,9 \pm 0,59\%$  ( $p < 0,05$ ), хотя еще не достигали контрольных величин ( $42,39 \pm 0,49\%$ ).

Рис. Показатели индуцированной хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов при остром (ОБ), остром обструктивном (ООБ), рецидивирующем (РБ) бронхитах.

\* Отличия от группы сравнения статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

\*\* Отличия от исходных показателей статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

Fig. Induced chemiluminescence of polymorphonuclear leukocytes in acute (AB), obstructive acute (OAB), and recurrent (RB) bronchitis.

\* Statistically significant differences vs. comparison group ( $p < 0.001$ ).

\*\* Statistically significant differences vs. initial parameters ( $p < 0.001$ ).

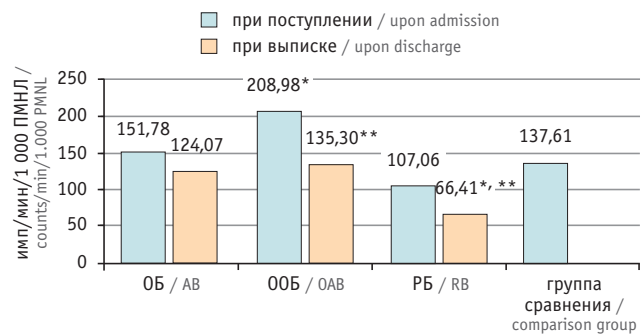


Таблица 3 / Table 3

Показатели малонового диальдегида (МДА), суммарной антиокислительной активности сыворотки (АОА), церулоплазмينا (ЦП) в зависимости от варианта течения бронхита и стадии заболевания

Malondialdehyde (MDA), cumulative plasma antioxidant activity (AOA), and ceruleoplasmin (CP) depending on the type of bronchitis and disease stage

| Показатели / Parameter   | Острый бронхит / Acute bronchitis | Острый обструктивный бронхит / Obstructive acute bronchitis | Рецидивирующий бронхит / Recurrent bronchitis | Группа сравнения / Comparison group |
|--|-----------------------------------|---|---|-------------------------------------|
| МДА при поступлении, мкМ/л / MDA upon admission, $\mu\text{mol/L}$ | $1,99 \pm 0,14^*$                 | $2,18 \pm 0,05^*$   | $3,08 \pm 0,16^*$                             | $0,72 \pm 0,04$                     |
| МДА при выписке, мкМ/л / MDA upon discharge, $\mu\text{mol/L}$     | $1,87 \pm 0,18^{**}$              | $2,64 \pm 0,07^*$   | $3,72 \pm 0,08^{***}$                         |                                     |
| АОА при поступлении / AOA upon admission, %                        | $37,86 \pm 0,63^{**}$             | $35,40 \pm 0,51^{**}$                                       | $33,30 \pm 0,50^*$                            | $42,39 \pm 0,49$                    |
| АОА при выписке / AOA upon discharge, %                            | $39,9 \pm 0,59^{**}, ***$         | $35,09 \pm 0,58^{**}$                                       | $29,40 \pm 0,78^*, ***$                       |                                     |
| ЦП при поступлении, мг% / CP upon admission, mg%                   | $64,17 \pm 0,45^{**}$             | $62,53 \pm 0,68^*$  | $60,20 \pm 0,52^{**}$                         | $66,58 \pm 0,99$                    |
| ЦП при выписке, мг% / CP upon discharge, mg%                       | $64,98 \pm 0,43^{**}$             | $61,91 \pm 0,66^*$  | $57,83 \pm 0,41^*, ***$                       |                                     |

Примечания.

- Отличия от группы сравнения статистически значимы: (\*) —  $p < 0,001$ ; (\*\*) —  $p < 0,05$ .
- Отличия от исходных показателей статистически значимы: (\*\*\*) —  $p < 0,05$ .

Note.

- Differences vs. comparison group are statistically significant: (\*) —  $p < 0.001$ ; (\*\*) —  $p < 0.05$ .
- Differences vs. initial values are statistically significant: (\*\*\*) —  $p < 0.05$ .

Уровень ЦП также повышался до  $64,98 \pm 0,43$  мг%, но еще значимо не отличался от исходного значения в этой группе.

При ООБ суммарная АОА не достигала максимума. Средний показатель ее практически не изменялся ( $p > 0,05$ ).

У больных РБ показатели суммарной АОА не только не приближались к норме, но даже существенно снизились ( $p < 0,05$ ), что сочеталось с одновременным падением концентрации ЦП сыворотки крови с  $60,20 \pm 0,52$  мг% до  $57,83 \pm 0,41$  мг% ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты свидетельствуют о значительном истощении антиоксидантного потенциала в процессе воспалительного поражения бронхов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Суммируя результаты проведенного исследования, необходимо отметить, что продукция активных форм кислорода существенно варьировала в зависимости от клинического варианта бронхита у детей. Так, при остром воспалительном процессе, регистрируемом у пациентов с ОБ, возможности компенсации нейтрофилов сохранены: при развитии воспаления в ответ на стимуляцию инфекционным антигеном способность их к его элиминации повышается, что подтверждается умеренным ростом ИХЛ на пике клинической картины заболевания и возвращении показателей практически к норме при выздоровлении.

Воспалительный процесс в бронхах на фоне аллергически измененной реактивности у пациентов клинически характеризовался развитием БОС (ООБ), а в лабораторных данных

отмечалось более значимое повышение показателей ХЛ нейтрофилов, что можно объяснить интенсивной продукцией интермедиатов кислорода у детей.

Однако самые существенные изменения нами отмечены у пациентов с РБ, у них функциональные возможности нейтрофилов находились в состоянии крайнего напряжения и истощения резервных ресурсов, что характеризовалось снижением ИХЛ в разгар заболевания с последующей депрессией ее при купировании клинических проявлений.

Анализ показателей внутриклеточных и внеклеточных процессов СРО у обследованных детей выявил существенное повышение содержания конечных токсических продуктов перекисидации в течение всего заболевания. Стабильно высокий уровень МДА к моменту купирования клинических проявлений болезни сочетался с повышенным уровнем токсических продуктов ПОЛ, что характеризовало депрессию. Финалом этого патогенетического каскада становится дисбаланс уже внутриклеточных механизмов, что четко видно по показателям ХЛ нейтрофильных гранулоцитов и  $\text{Na}^+ \text{-Li}^+$ -ПТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стойкость и интенсивность мембранных нарушений и метаболических сдвигов у детей с бронхитами имеют высокую значимость в патогенезе рецидивирующего воспалительного процесса в бронхах и могут служить критериями прогноза течения заболевания, определять тактику терапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство. М.: Боргес; 2019. 300 с. [Tatochenko V.K. Respiratory diseases in children: a practical guidance. M.: Borges; 2019. 300 p. (in Russian)]
2. Сухорукова Д.Н., Кузнецова Т.А. Эпидемиология острого бронхита и бронхиолита у детей. Евразийский Союз ученых. 2016; 32: 19–21. [Sukhorukova D.N., Kuznetsova T.A. Epidemiology of acute bronchitis and bronchiolitis in children. Eurasian Union of Scientists. 2016; 32: 19–21. (in Russian)]
3. Чемоданов В.В., Краснова Е.Е., Мошкова А.В. Особенности бронхитов в сочетании с различной патологией у детей раннего возраста. Лечащий врач. 2021; 1(24): 16–19. [Chemodanov V.V., Krasnova E.E., Moshkova A.V. Features of bronchitis in combination with various pathologies in young children. Lechaschi Vrach. 2021; 1(24): 16–19. (in Russian)]. DOI: 10.26295/OS.2021.89.43.003
4. Макаров М.А., Ослопов В.Н., Ганеева К.И. К вопросу об использовании величины скорости натрий-литиевого противотранспорта в мембране эритроцита в качестве прогностического маркера заболеваемости артериальной гипертензией и смертности: опыт 25-летнего когортного исследования. Казанский медицинский журнал. 2018; 99(5): 839–46. [Makarov M.A., Osloпов V.N., Ganeeva K.I. To the issue of the use of sodium-lithium countertransport rate in red cell membrane as a prognostic marker of arterial hypertension morbidity and mortality: an experience of 25-year follow up cohort study. Kazan Medical Journal. 2018; 99(5): 839–46. (in Russian)]. DOI: 10.17816/KMJ2018-839
5. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Значимость структурно-функционального состояния мембран в патогенезе рассеянного склероза. Академический журнал Западной Сибири. 2019; 15(1): 42–4. [Kicherova O.A., Reikher L.I. The significance of the structural and functional state of membranes in the pathogenesis of multiple sclerosis. Academic Journal of Western Siberia. 2019; 15(1): 42–4. (in Russian)]
6. Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р., Шадрова П.А. Современный взгляд на инфекционный фактор и возможные патогенетические механизмы ранних репродуктивных потерь. Проблемы репродукции. 2020; 26(3): 23–30. [Dobrokhotova Yu.E., Bondarenko K.R., Shadrova P.A. Current view on infectious factor of early reproductive losses and possible pathogenetic mechanisms. Russian Journal of Human Reproduction. 2020; 26(3): 23–30. (in Russian)]. DOI: 10.17116/repro20202603123.

7. Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Булатов В.П. и др. Мембранные и метаболические механизмы в патогенезе заболеваний органов дыхания у детей: монография. Казань: ИД «МеДДок»; 2018. 144 с. [Vakhitov Kh.M., Pikuza O.I., Bulatov V.P. et al. Membrane and metabolic mechanisms in pathogenesis of respiratory diseases in children: a monograph. Kazan: MeDDoc Publishing House; 2018. 144 p. (in Russian)]
8. Zhou D.R., Eid R., Boucher E. et al. Stress is an agonist for the induction of programmed cell death: a review. Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res. 2019; 1866(4): 699–712. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2018.12.001
9. Vitiello G., Serpe L., Blázquez-Castro A. Editorial: the role of reactive oxygen species in chemical and biochemical processes. Front. Chem. 2021; 9: 642523. DOI: 10.3389/fchem.2021.642523
10. Науширванов О.Р., Нигматуллин Р.Х., Кутуев З.З. и др. Свободно-радикальное окисление, иммунологическая реактивность и их взаимосвязи при внебольничной пневмонии. Вестник современной клинической медицины. 2020; 13(6): 28–32. [Naushirvanov O.R., Nigmatullin R.Kh., Kutuev Z.Z. et al. Free radical oxidation, immunological reactivity and their interrelation in community-acquired pneumonia. Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13(6): 28–32. (in Russian)]. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(6).28-32
11. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободно-радикальное окисление: взгляд патофизиолога. Бюллетень сибирской медицины. 2017; 16(4): 16–29. [Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I. Free radical oxidation: a pathophysiological's view. Bulletin of Siberian Medicine. 2017; 16(4): 16–29. (in Russian)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29
12. Пикуза О.И., Сулейманова З.Я., Самороднова Е.А. и др. Индикаторная роль показателей мембранолиза в прогнозе течения неосложненной внебольничной пневмонии у детей школьного возраста. Казанский медицинский журнал. 2018; 99(4): 606–10. [Pikuza O.I., Suleymanova Z.Ya., Samorodnova E.A. et al. Indicative role of membranolysis markers in the prognosis of uncomplicated community-acquired pneumonia in children of school age. Kazan Medical Journal. 2018; 99(4): 606–10. (in Russian)]. DOI: 10.17816/KMJ2018-606
13. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. и др. Острый бронхит у детей. Клинические рекомендации. М.; 2016. 18 с. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K. et al. acute bronchitis in children. Clinical guidelines. M.; 2016. 18 p. (in Russian)]

Поступила / Received: 13.05.2021

Принята к публикации / Accepted: 02.09.2021