



Мухамадиева Л.А. ✉, Кудратова З.Э., Рустамова Г.Р.

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Особенности изменения антиоксидантной защиты и иммунологических показателей у детей с хроническим бронхитом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: обзор литературы – Рустамова Г.Р.; подбор и анализ данных – Кудратова З.Э.; концепция, дизайн исследования и научное руководство – Мухамадиева Л.А.

Для цитирования: Мухамадиева Л.А., Кудратова З.Э., Рустамова Г.Р. Особенности изменения антиоксидантной защиты и иммунологических показателей у детей с хроническим бронхитом. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(2):264–271. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.2.007>

Подана: 15.03.2024

Принята: 02.05.2024

Контакты: rusti-1811@mail.ru

Резюме

Цель. Определить клинико-диагностические, биохимические и иммунологические аспекты современного течения хронических бронхитов у детей.

Материалы и методы. Объектом углубленного исследования послужили 100 пациентов с хроническим бронхитом (ХБ) в возрасте от 3 до 16 лет, находившихся на стационарном лечении в специализированной многопрофильной клинике СамГМУ. Всем пациентам были проведены общеклинические, иммунологические и биохимические исследования. Все пациенты поступили в клинику в фазе обострения заболевания. Анализы 30 практически здоровых детей того же возраста были использованы для сравнения показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной системы (АОС) и иммунного статуса. В эту группу вошли дети, не имеющие хронических очагов инфекции, не болевшие хроническими бронхолегочными заболеваниями.

Результаты. На мучительный кашель с трудноотделяемой мокротой жаловались 47 (47,0%) детей, повышение температуры тела – 52 (52,0%), снижение аппетита – 88 (88,0%), слабость – 77 (77,0%) и потливость – 40 (40,0%). Температурная реакция разной степени наблюдалась у 52 (52,0%) пациентов, у 48 (48,0%) детей температура тела имела нормальные показатели. Признаки гипоксии в виде цианоза носогубного треугольника наблюдались у 15 (15,0%) пациентов с ХБ. Интенсивный кашель чаще отмечался по утрам. В фазе обострения ХБ определяется усиление интенсивности процессов ПОЛ, о чем свидетельствовало достоверное ($p < 0,001$) увеличение в обеих возрастных группах содержания в мембране лимфоцитов как начальных метаболитов ПОЛ – ДК ($3,1 \pm 0,4$ нмоль/мл и $4,8 \pm 0,2$ нмоль/мл соответственно), так и конечных метаболитов ПОЛ – МДА ($6,8 \pm 0,6$ нмоль/мл и $8,4 \pm 0,4$ нмоль/мл соответственно) по сравнению с практически здоровыми детьми (малоновый диальдегид (МДА) $2,8 \pm 0,1$ нмоль/мл и диеновый конъюгат (ДК) $1,2 \pm 0,02$ нмоль/мл). Изменения уровней МДА и ДК в мембране лимфоцитов были более выражены в возрастной группе 7–16 лет ($p < 0,001$), чем у детей 3–6 лет ($p < 0,01$). В фазе обострения заболевания в

обеих возрастных группах отмечается достоверное ($p < 0,001$) падение уровня супероксидредуктазы (СОД) до $1,4 \pm 0,08$ Ед/мг бел. и $1,1 \pm 0,03$ Ед/мг бел. соответственно (в норме $2,4 \pm 0,09$ Ед/мг бел.). Изменения уровня СОД были более выражены в возрастной группе 7–16 лет ($p < 0,001$) по сравнению с детьми в возрасте 3–6 лет ($p < 0,01$).

Заключение. Исследование иммунного статуса у детей с ХБ позволило выявить изменения Т-клеточного звена иммунитета в виде значительного снижения количества и функциональной активности нейтрофилов, что является предопределяющим эндогенным моментом формирования и прогрессирования хронического бронхита у детей, которые были выше в группе пациентов 7–16 лет.

Ключевые слова: хронический бронхит, свободнорадикальное окисление, лимфоциты, респираторный тракт, иммунитет

Lola A. Muxamadiyeva ✉, Zebo E. Kudratova, Gulnoza R. Rustamova
Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

Features of Antioxidant Protection and Immunologic Parameters Alterations in Children with Chronic Bronchitis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: literature review – Gulnoza R. Rustamova; data selection and analysis – Zebo E. Kudratova; study concept and design, and scientific management – Lola A. Muxamadiyeva.

For citation: Muxamadiyeva L., Kudratova Z., Rustamova G. Features of Antioxidant Protection and Immunologic Parameters Alterations in Children with Chronic Bronchitis. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(2):264–271. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.2.007>

Submitted: 15.03.2024

Accepted: 02.05.2024

Contacts: rusti-1811@mail.ru

Abstract

Purpose. To determine clinical and diagnostic, as well as biochemical and immunologic aspects of the current course of chronic bronchitis in children.

Materials and methods. The in-depth study involved 100 patients with chronic bronchitis (CB) aged from 3 to 16 years who underwent inpatient treatment in the specialized multidisciplinary clinic of SamSMU. All patients entered the clinic in the exacerbation phase of the disease. Analyses of 30 practically healthy children of the same age were used to compare the parameters of lipid peroxidation (LPO), antioxidant system (AOS) and immune status. This group included children without chronic foci of infection and without chronic bronchopulmonary diseases.

Results. A painful cough with difficulty in expectorating sputum was complained by 47 (47.0%) children, increasing body temperature by 52 (52.0%), decreased appetite by 88 (88.0%), weakness by 77 (77.0%), and sweating by 40 (40.0%). A temperature reaction of different degrees was observed in 52 (52.0%) patients; in 48 (48.0%) children the body temperature had normal values. Signs of hypoxia in the form of nasolabial triangle cyanosis were observed in 15 (15.0%) patients with chronic bronchitis. An intense

cough was more often observed in the morning. In the exacerbation phase ChB the intensification of LPO processes is determined, as evidenced by a significant ($p<0.001$) increase in the lymphocyte membrane content of both initial metabolites of LPO – diene conjugate (DC) (3.1 ± 0.4 nmol/mL and 4.8 ± 0.2 nmol/mL, respectively) and final metabolites of LPO – malonic dialdehyde (MDA) (6.8 ± 0.6 nmol/mL and 8.4 ± 0.4 nmol/mL, respectively) in the lymphocyte membrane in both age study groups compared to practically healthy children (MDA 2.8 ± 0.1 nmol/mL and DC 1.2 ± 0.02 nmol/mL). Alterations in MDA and DC levels in the lymphocyte membrane were more pronounced in the age group of 7–16 years ($p<0.001$) than in children of 3–6 years ($p<0.01$). In the exacerbation phase of the disease, both age groups showed a significant ($p<0.001$) drop in superoxide reductase (SOD) levels up to 1.4 ± 0.08 U/mg protein and 1.1 ± 0.03 U/mg protein, respectively (normal 2.4 ± 0.09 U/mg protein). Alterations in SOD levels were more pronounced in the age group of 7–16 years ($p<0.001$), compared to children aged 3–6 years ($p<0.01$).

Conclusion. The study of immune status in children with CHB allowed to reveal changes in the T-cell link of immunity in the form of a significant decrease in the number and functional activity of neutrophils, which is a predetermining endogenous moment of formation and progression of chronic bronchitis in children, which were higher in the group of patients aged 7–16 years.

Keywords: chronic bronchitis, free radical oxidation, lymphocytes, respiratory tract, immunity

■ ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), проблема хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ), обуславливающих высокую распространенность, прогрессирующее течение, составляющих значительную долю в структуре инвалидности и смертности, является одной из наиболее актуальных в современной пульмонологии [1–3]. Хронический бронхит – распространенная форма ХНЗЛ; в резолюции XIV конгресса педиатров России с международным участием подчеркивается, что среди детей всех возрастов отмечается преимущественный рост хронической патологии. Ее доля в структуре всех нарушений здоровья в настоящее время превышает 30%. Изучению распространения и различных клинических форм хронического бронхита были посвящены ряд работ за последние 10–15 лет. Данные авторы отметили, что при всех формах хронического бронхита типичны обострения, особенно в холодную сырую погоду. Исследователи в своих работах доказали роль адгезинов и хемокинов и других факторов в развитии и течении инфекционного процесса у детей при хронических и рецидивирующих болезнях легких. При длительно текущем ХБ на бронхограммах могут выявляться обрывы бронхов среднего калибра и отсутствие заполнения мелких бронхов вследствие обструкции (так называемое мертвое дерево). В литературных источниках имеются сведения о том, что хронический бронхит у детей может быть проявлением целого ряда других бронхолегочных заболеваний. Хронический бронхит у детей встречается в виде отдельной нозологической формы или как синдром при других респираторных заболеваниях [4–7].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить клинико-диагностические, биохимические и иммунологические аспекты современного течения хронического бронхита у детей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом углубленного исследования послужили 100 пациентов с ХБ в возрасте от 3 до 16 лет, находившихся на стационарном лечении в специализированной многопрофильной клинике СамГМУ. Все пациенты поступили в клинику в фазе обострения заболевания. Анализы 30 практически здоровых детей того же возраста были использованы для сравнения показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной системы (АОС) и иммунного статуса. В эту группу вошли дети, не имеющие хронических очагов инфекции, не болевшие хроническими бронхолегочными заболеваниями. В программу исследования включалось определение числа Т-лимфоцитов и их субпопуляций (CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+), естественных киллеров (CD_{16}^+), В-лимфоцитов (CD_{20}^+) модифицированным методом Гариб Ф.Ю. (1995); концентрации сывороточных иммуноглобулинов А, G, М в периферической крови по методу Manchini G. et al. (1965); фагоцитарная активность нейтрофилов изучалась с применением частиц латекса (Петров Р.В., 1988). Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли методом преципитации с 3,5% раствором полиэтиленгликоля (ПЭГ) – тест ОП280.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Сведения о частоте хронического бронхита среди детского населения весьма ограничены. Это объясняется, прежде всего, тем, что ХБ у детей на протяжении длительного времени рассматривался лишь как стадия хронической патологии или как синдром при других формах хронической патологии легких. Объектом углубленного исследования послужили 100 пациентов с ХБ в возрасте от 3 до 16 лет, находившихся на стационарном лечении в специализированной многопрофильной клинике СамГМУ. Все пациенты поступили в клинику в фазе обострения заболевания.

Наиболее часто встречающимися жалобами во всех нозологических группах был кашель, проявляющийся на фоне или после перенесенных ОРВИ, но на мучительный кашель с трудноотделяемой мокротой жаловались соответственно 47 (47,0%) детей, повышение температуры тела – 52 (52,0%), снижение аппетита – 88 (88,0%), слабость – 77 (77,0%) и потливость – 40 (40,0%). Температурная реакция разной степени наблюдалась у 52 (52,0%) пациентов, у 48 (48,0%) температура тела имела нормальные показатели. Признаки гипоксии в виде цианоза носогубного треугольника наблюдались у 15 (15,0%) пациентов с ХБ. Интенсивный кашель чаще отмечался по утрам. Слизистый характер мокроты был установлен у большинства пациентов с ХБ в начале заболевания. При перкуссии у 87 (87,0%) пациентов с ХБ определяли нормальный легочной звук и у 13 (13,0%) – укорочение перкуторного звука. При аускультации у 82 (82,0%) пациентов выслушивалось жесткое дыхание, ослабленное дыхание – у 18 (18,0%). Сухие и влажные хрипы прослушивались у 60 (60,0%) пациентов. Результаты бронхоскопического обследования у 100 пациентов с ХБ в фазе обострения заболевания представлены на рис. 1.

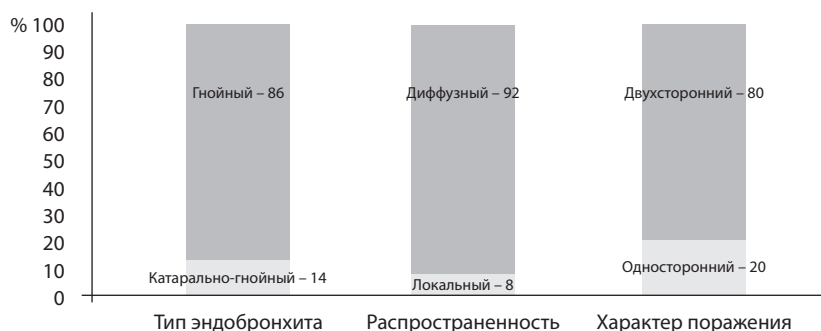


Рис. 1. Анализ результатов бронхоскопии у детей с ХБ
Fig. 1. Analysis of bronchoscopy findings in children with ChB

Как видно из рисунка, при обследовании по типу эндобронхита у 85,7 % детей с ХБ был выявлен гнойный эндобронхит. Катарально-гнойный эндобронхит был обнаружен у 14,3% детей с ХБ. Диффузный эндобронхит наблюдался у 92 (92,0%) детей с ХБ. По характеру поражения чаще всего отмечалось одностороннее поражение респираторного тракта у детей с ХБ – 20 (20%) случаев. Двухстороннее поражение отмечалось у детей с ХБ в 80 (80,0%) случаях.

С целью определения изменений в мембране клеток нами проведены исследования интенсивности перекисного окисления липидов и антиоксидантного состояния мембран лимфоцитов. О состоянии системы ПОЛ мы судили по содержанию в мембране лимфоцитов промежуточных и конечных продуктов – диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА). Результаты изучения содержания продуктов ПОЛ в мембране лимфоцитов пациентов с ХБ независимо от возраста отличались от показателей здоровых детей и приведены на рис. 2.

В фазе обострения ХБ определяется усиление интенсивности процессов ПОЛ, о чем свидетельствовало достоверное ($p < 0,001$) увеличение в обеих возрастных группах содержания в мембране лимфоцитов как начальных метаболитов ПОЛ – ДК ($3,1 \pm 0,4$ нмоль/мл и $4,8 \pm 0,2$ нмоль/мл соответственно), так и конечных метаболитов

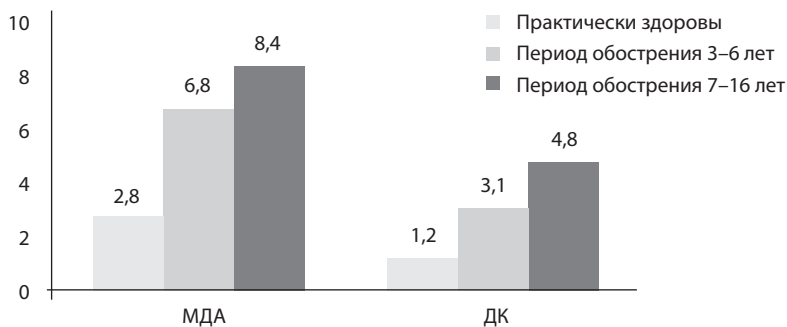


Рис. 2. Показатели ПОЛ в лимфоцитах крови детей с ХБ ($M \pm m$)
Fig. 2. LPO indicators in blood lymphocytes of children with ChB

ПОЛ – МДА ($6,8 \pm 0,6$ нмоль/мл и $8,4 \pm 0,4$ нмоль/мл соответственно) по сравнению с практически здоровыми детьми (МДА $2,8 \pm 0,1$ нмоль/мл и ДК $1,2 \pm 0,02$ нмоль/мл). Изменения уровней МДА и ДК в мембране лимфоцитов были более выражены в возрастной группе 7–16 лет ($p < 0,001$), чем у детей 3–6 лет ($p < 0,01$). Возрастание продуктов ПОЛ в мембране лимфоцитов у пациентов с ХБ свидетельствует об активации свободнорадикального окисления при данной патологии.

Исследования в динамике заболевания у пациентов с ХБ после проведенного традиционного лечения показали, что в фазе ремиссии в обеих возрастных группах наблюдалось небольшое снижение уровня МДА и ДК по сравнению с фазой обострения заболевания (p во всех случаях от $>0,05$ до $<0,05$).

Как видно, из рисунка, в фазе обострения заболевания в обеих возрастных группах отмечается достоверное ($p < 0,001$) падение уровня СОД до $1,4 \pm 0,08$ Ед/мг бел. и $1,1 \pm 0,03$ Ед/мг бел. соответственно (в норме $2,4 \pm 0,09$ Ед/мг бел.). Изменения уровня СОД были более выражены в возрастной группе 7–16 лет ($p < 0,001$) по сравнению с детьми в возрасте 3–6 лет ($p < 0,01$).

Активность каталазы в лимфоцитах пациентов в обеих возрастных группах снижалась до $7,4 \pm 0,4$ мкмоль/мг и $6,2 \pm 0,2$ мкмоль/мг белка соответственно (в норме $11,5 \pm 0,8$ мкмоль/мг белка). Изменения уровня каталазы были более выражены в возрастной группе 7–16 лет ($p < 0,001$) по сравнению с детьми в возрасте 3–6 лет ($p < 0,01$). При недостаточности АОС наступает гиперактивация ПОЛ, и из механизма, обеспечивающего оптимальное функционирование клеточных и внутриклеточных мембран и, соответственно, рецепторного аппарата клеток, ПОЛ превращается в механизм развития мембранной и клеточной патологии с последующими клиническими проявлениями на уровне целого организма.

Таким образом, как литературные данные, так и результаты собственных исследований свидетельствуют, что при ХБ наблюдается значительная активность процессов ПОЛ – АОС в мембране лимфоцитов, выражающаяся повышением уровня МДА и ДК, которые были выше в группе пациентов в возрасте 7–16 лет. Установленные нами различия показателей в возрастных группах пациентов с ХБ свидетельствуют о выраженных изменениях ПОЛ – АОС у детей в возрасте 7–16 лет, что указывает на

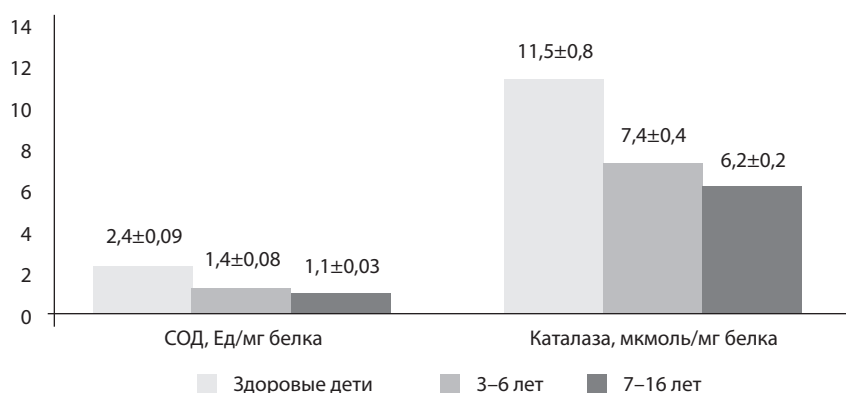


Рис. 3. Показатели АОС в лимфоцитах крови детей с ХБ
Fig. 3. AOS indicators in blood lymphocytes of children with ChB

более глубокие деструктивные процессы в клеточных мембранах и нарушение их функционирования.

Нами были изучены иммунологические показатели детей с ХБ, которые представлены в таблице. Как видно из таблицы, у детей с ХБ также отмечаются изменения в системе как клеточного, так и гуморального иммунитета, которые носят однонаправленные иммунологические сдвиги, характеризующиеся Т-клеточным иммунодефицитом. У детей с хроническим бронхитом в период обострения заболевания установлено достоверное снижение лейкоцитов в обеих группах до $6 \times 10^9/\text{л}$ и $5 \times 10^9/\text{л}$, соответственно $p < 0,001$, $p < 0,001$. Достоверно снижается по сравнению с нормой такой показатель, как относительное количество лимфоцитов – $32,1 \pm 0,2$ и $31,8 \pm 1,1$ соответственно, который не носит значимого отличительного характера между обеими группами.

Как видно из представленных данных, у детей с ХБ в период разгара заболевания выявлены следующие отклонения: достоверное снижение Т-лимфоцитов (CD_3^+) ($44,8 \pm 0,2\%$ у детей в возрасте от 7 до 16 лет и $49,1 \pm 0,3\%$ в возрасте от 3 до 6 лет при $61,5 \pm 2,2\%$ у практически здоровых детей, $p < 0,001$, $p < 0,001$), их субпопуляций: Т-хелперов (CD_4^+) ($21,2 \pm 3,2\%$ у детей в возрасте от 7 до 16 лет и $24,6 \pm 1,9\%$ у детей от 3 до 6 лет; $39,2 \pm 2,1\%$ у практически здоровых детей, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$) и Т-супрессоров (CD_8^+) ($15,7 \pm 0,4\%$ у детей дошкольного возраста; $13,0 \pm 0,1\%$ у детей школьного возраста при $19,5 \pm 1,8$ у практически здоровых детей, $p < 0,01$, $p < 0,01$). Изменение CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ -лимфоцитов были более выражены в возрастной группе 7–16 лет по сравнению с детьми от 3 до 6 лет ($p < 0,01$, $p < 0,001$). У данных пациентов Т-клеточный иммунодефицит носил гипосупрессорную направленность, что подтверждалось низким уровнем Т-супрессоров. ИРИ (CD_4/CD_8) в обеих группах пациентов был снижен до 1,3 раза в основном за счет CD_4^+ -лимфоцитов. Отмечалось достоверное повышение по сравнению с практически здоровыми детьми естественных киллеров – CD_{16}^+ -лимфоцитов – $16,8 \pm 1,7\%$ у детей в возрасте от 3 до 6 лет и $19,7 \pm 2,1\%$

Иммунологические показатели детей с хроническим бронхитом (M±m)
Immunological parameters of children with chronic bronchitis (M±m)

Показатели	Практически здоровые дети n=22 (I)	Период обострения заболевания		p	p ₁	p ₂
		3–6 лет n=38 (II)	7–16 лет n=62 (III)			
Лимфоциты, %	34,6±2,3	32,1±0,2	31,8±1,1	<0,05	<0,01	<0,01
CD3 ⁺ , %	61,5± 2,2	49,1±0,3	44,8±0,2	<0,001	<0,001	<0,001
CD4 ⁺ , %	39,2±2,1	24,6±1,9	21,2±3,2	<0,001	<0,001	<0,001
CD8 ⁺ , %	19,5±1,8	15,7±0,4	13,0±0,1	<0,01	<0,01	<0,001
ИРИ (CD4/CD8)	2,0±0,2	1,6±0,3	1,6±0,5	>0,05	>0,05	>0,05
CD16 ⁺ , %	10,2±1,3	16,8±1,7	19,7±2,1	<0,001	<0,001	<0,01
Фагоцитоз, %	58,5±2,3	46,4±1,2	43,7±0,8	<0,001	<0,001	<0,01
CD20 ⁺ , %	16,4±0,5	35,6±1,6	37,3±2,2	<0,001	<0,001	<0,01
ЦИК	1,01±0,1	1,31±0,1	1,42±0,1	<0,05	<0,001	<0,05
АСЛ, %	1,1±0,1	3,2±0,8	4,9±0,6	<0,01	<0,01	<0,001

Примечание: p – достоверность различий между I и II группой; p₁ – достоверность различий между I и III группой; p₂ – достоверность различий между II и III группой.

в возрасте от 7 до 16 лет соответственно ($10,2 \pm 1,3$ у практически здоровых детей, $p < 0,001$). Отмечалась тенденция к повышению В-лимфоцитов (CD_{20}^{+}) в периферической крови. Особенно это заметно в группе детей старшего возраста. При исследовании уровня фагоцитоза нами отмечено, что фагоцитоз у большинства детей с ХБ был значительно снижен – до $46,4 \pm 1,2\%$ у детей в возрасте от 3 до 6 лет (при норме $58,5 \pm 2,3$, $p < 0,001$). Концентрация ЦИК у детей с ХБ была значительно выше, чем у практически здоровых ($1,31 \pm 0,1$ и $1,4 \pm 0,1$, $p < 0,01$, $p < 0,05$), что свидетельствует об активности воспалительного процесса. У пациентов с ХБ в период обострения заболевания в крови обнаруживаются АСЛ, что указывало на наличие аутоиммунной реакции. При этом АСЛ возрастал в 4–5 раз в группе детей 7–16 лет и составлял $4,9 \pm 0,6$ и $3,2 \pm 0,8\%$ по сравнению с практически здоровыми детьми ($1,1 \pm 0,1\%$, $p < 0,001$, $p < 0,01$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сохраняющиеся после курса лечения нарушения гомеостаза у пациентов с ХБ обуславливают ситуацию так называемой готовности к обострению заболевания. Вслед за активацией ПОЛ снижается АОС. Уменьшается при этом концентрация АОС – СОД и каталазы. Исследование иммунного статуса у детей с ХБ позволило выявить изменения Т-клеточного звена иммунитета в виде значительного снижения количества и функциональной активности нейтрофилов, что является предопределяющим эндогенным моментом формирования и прогрессирования хронического бронхита у детей в группе 7–16 лет.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kushelevskaya O.V., Sentsova T.B., Volkov I.V. State of mucosal immunity in children with chronic bronchopulmonary diseases. *Issues of modern pediatrics*. 2006;15(1):320. (in Russian)
2. Kumar, et al. Genomics of Chronic obstructive pulmonary disease (COPD); exploring the snps of protease-antiprotease pathway. *Current genomics*. 2013;14(3):204–213.
3. Kotlukov V.K., Blokhin B.M., Rumyantsev A.G., Delyagin V.M., Melnikova M.A. Bronchial obstruction syndrome in young children with respiratory infections of various etiologies: peculiarities of clinical manifestations and immune response. *Pediatric*. 2006(3):14–21. (in Russian)
4. Chanchaeva E.A., Aizman R.I., Gerasev A.D. Contemporary perception of antioxidant system of human organism. *Human ecology*. 2013 Jul.:50–58. (in Russian)
5. Girina A., Koroid N., Zaplatnikov A. Bronchitis in children: diagnosis, treatment, prevention. *Vrach*. 2014(1):74–75. (in Russian)
6. Muxamadiyeva L.A., Kudratova Z.E. Allocation and Influence of Polymorphic Gene Marker Genotypes on the Development of Chronic Bronchitis in Children. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2023;11(3):374–382. (in Russian)
7. Musadjanova R.A., et al. Diagnostic aspects of chronic bronchitis in children. *Pediatric*. 2014;(3–4):145–148. (in Russian)