

Индикаторная роль показателей мембранолиза в прогнозе течения неосложнённой внебольничной пневмонии у детей школьного возраста

Ольга Ивановна Пикуза, Зульфия Ядитовна Сулейманова,
Елена Анатольевна Самороднова*, Альфия Мидхатовна Закирова

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Оценить индикаторную роль показателей мембранолиза в прогнозе течения внебольничной пневмонии у школьников и установить его взаимосвязь с показателями цинкового статуса.

Методы. В исследование были включены 229 детей в возрасте от 7 до 17 лет с внебольничной пневмонией. Пациентов разделили на три группы по морфологической форме поражения лёгких: очаговая (103 ребёнка — первая группа), сегментарная (64 пациента — вторая группа) и долевая (62 человека — третья группа). Состояние клеточных мембран оценивали по активности 5'-нуклеотидазы и скорости натрий-литиевого протivotранспорта в мембране эритроцита. Выраженность процессов перекисного окисления оценивали по уровню конечных токсических продуктов и суммарной антиокислительной активности, дополнительно изучали содержание цинка в крови методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии.

Результаты. Выявлено выраженное влияние процессов мембранолиза на характер клинического течения пневмонии. Наиболее значительные патологические изменения исследуемых показателей отмечены у пациентов с очаговой формой заболевания (первая группа): повышение концентрации продуктов перекисного окисления липидов в среднем до $5,4 \pm 0,06$ мкМ/л и уровня 5'-нуклеотидазы до $233,90 \pm 9,15$ нкат, снижение уровня сывороточного цинка до $9,73 \pm 0,09$ мМ/л и суммарной антиокислительной активности до $23,22 \pm 0,29\%$. Это сочеталось с затяжным течением процесса и тенденцией к замедленному восстановлению физикальных изменений в лёгких по сравнению с пациентами второй и третьей групп ($p < 0,05$ и $p > 0,05$ соответственно).

Вывод. Повреждение цитоплазматических мембран в очаге воспаления может служить объективным маркёром характера течения внебольничной пневмонии у детей, чувствительным прогностическим признаком и помочь выделять детей в группы высокого риска затяжного течения.

Ключевые слова: дети, внебольничная пневмония, мембранолиз, цинк.

Для цитирования: Пикуза О.И., Сулейманова З.Я., Самороднова Е.А., Закирова А.М. Индикаторная роль показателей мембранолиза в прогнозе течения неосложнённой внебольничной пневмонии у детей школьного возраста. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (4): 606–610. DOI: 10.17816/KMJ2018-606.

Indicative role of membranolysis markers in the prognosis of uncomplicated community-acquired pneumonia in children of school age

O.I. Pikuza, Z.Ya. Suleymanova, E.A. Samorodnova, A.M. Zakirova
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the indicative role of membranolysis markers in the prognosis of uncomplicated community-acquired pneumonia in school children and to establish its relation with zinc status indices.

Methods. The study included 229 children aged 7 to 17 years with community-acquired pneumonia. The patients were divided into three groups based on morphological form of lung involvement: focal (103 children — group 1), segmental (64 patients — group 2), and lobar pneumonia (62 subjects — group 3). The state of cell membranes was evaluated by the activity of 5'-nucleotidase and rate of sodium-lithium countertransport in erythrocyte membrane. Intensity of peroxidation processes was evaluated by the level of end toxic products and total antioxidative activity, and additionally the blood concentration of zinc was measured by atomic absorption spectrophotometry.

Results. Significant effect of membranolysis processes on the clinical course of pneumonia was revealed. The most prominent pathological changes of the studied indices were registered in patients with focal form of the disease (group 1): increase of the concentration of lipid peroxidation products in average to 5.4 ± 0.06 $\mu\text{mol/L}$ and the level of 5'-nucleotidase to 233.90 ± 9.15 nkat, decrease of serum level of zinc to 9.73 ± 0.09 mmol/L and total antioxidative activity to $23.22 \pm 0.29\%$. It was associated with prolonged course and tendency to slow reversal of physical findings in the lungs compared to patients from groups 2 and 3 ($p < 0.05$ and $p > 0.05$, respectively).

Conclusion. Damage of cytoplasmic membrane in the focus of inflammation can be an objective marker of the course of community-acquired pneumonia in children and a sensitive prognostic sign and can allow identifying children into groups of high risk of prolonged course.

Keywords: children, community-acquired pneumonia, membranolysis, zinc.

For citation: Pikuza O.I., Suleymanova Z.Ya., Samorodnova E.A., Zakirova A.M. Indicative role of membranolysis markers in the prognosis of uncomplicated community-acquired pneumonia in children of school age. *Kazan medical journal*. 2018; 99 (4): 606–610. DOI: 10.17816/KMJ2018-606.

В педиатрической практике внебольничные пневмонии (ВП) — одна из нозологий, имеющих существенное социальное и клиническое значение. С одной стороны, по данным Всемирной организации здравоохранения, пневмония — ведущая причина смерти детей до 5 лет в мире, занимающая третье место в структуре детской смертности в Российской Федерации. С другой стороны, её можно предотвратить с помощью специфической иммунопрофилактики, сбалансированного питания, коррекции экологических и санитарных факторов [1–4].

Несмотря на разработанные стандарты лечения, заболеваемость ВП в настоящее время составляет более 700 случаев на 100 тыс. детского населения, что обуславливает актуальность дальнейшего изучения патогенетических механизмов процесса, выявления эндогенных факторов, определяющих тяжесть течения, возможности прогнозирования осложнений и неблагоприятных исходов воспалительных поражений лёгких [3, 5, 6].

В работах последних лет, посвящённых изучению ВП, отмечено изменение клинического течения заболевания: стёртая клиническая симптоматика, торпидное течение, нередко сопровождающееся осложнениями, нетипичные изменения лабораторных параметров, что приводит к гиподиагностике и запоздалому началу терапии. Большинство авторов одной из ключевых причин подобной ситуации видят исходное гипорезистентное состояние детей вследствие снижения эффективности общего и местного иммунитета, нарушений микро- и макроэлементного статуса, повреждения мембран иммунных и неиммунных клеток [7–11].

Особый интерес вызывает роль дефицита микроэлементов, в частности цинка, играющего огромную роль в регуляции многих биохимических процессов, служащего компонентом

более 2700 ферментов, играющего центральную роль в делении, росте и дифференцировке клеток, стабилизации компонентов биологических мембран [12].

Цель исследования — оценить индикаторную роль показателей мембранолиза в прогнозе течения неосложнённой ВП у школьников и установить его взаимосвязь с показателями цинкового статуса.

В исследовании, проведённом в период с 2008 по 2017 гг., приняли участие 229 детей в возрасте от 7 до 17 лет с ВП, средний возраст составил $11,28 \pm 0,18$ года. Все дети были разделены на три группы по морфологической форме пневмонического процесса:

- первая — 103 ребёнка с очаговой формой;
- вторая — 64 пациента с сегментарной формой;
- третья — 62 человека с долевыми формами ВП.

Группы были сформированы с учётом однородности и идентичности по половым и возрастным признакам, социально-экономическому статусу. В обследование не включали пациентов с сопутствующей хронической патологией, в том числе в стадии полной клинико-лабораторной ремиссии.

Контрольную группу составили 44 практически здоровых школьника аналогичного возраста, которые по совокупности анамнестических, клинических и лабораторных данных не имели признаков острых и хронических заболеваний.

При диагностике ВП тщательно анализировали анамнез заболевания и образ жизни пациентов, состояние здоровья родителей, медико-биологические факторы риска, соматический статус и данные общепринятых параклинических исследований. Диагноз «пневмония» во всех случаях был основан на общепринятых критериях ВП, имел рентгенологическое подтверждение [2].

Таблица 1. Уровень сывороточного цинка (Zn), малонового диальдегида (МДА), суммарной антиокислительной активности (АОА) в зависимости от формы внебольничной пневмонии у детей

Показатели	Очаговая (n=103)	Сегментарная (n=64)	Долевая (n=62)	Контрольная группа (n=44)
Zn, мкМ/л	9,73±0,09**	10,95±0,10*	10,57±0,16*	15,11±0,34
МДА, мкМ/л	5,40±0,06**	4,28±0,05*	4,33±0,06*	2,35±0,06
АОА, %	23,22±0,29**	30,82±0,17*	28,909±0,21*	42,59±0,55

Примечание: статистическая значимость различий показателей при сравнении с контрольной группой — *p < 0,05; ** p < 0,01.

Специальные исследования проводили в первые 2 сут госпитализации. Осуществляли регистрацию содержания цинка в крови методом атомно-абсорбционной спектроскопии на аппарате СА 455. Выраженность процессов перекисного окисления оценивали по уровню конечных токсических продуктов перекисного окисления липидов — соединений, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, в осадке липопротеидов сыворотки крови, а также по показателям суммарной антиокислительной активности.

С целью регистрации процессов микроциркуляции определяли активность 5'-нуклеотидазы по методу Cambell в модификации Н.А. Андрушко. Функциональное состояние клеточных мембран оценивали по скорости натрий-литиевого противотранспорта (НЛПТ) в мембране эритроцита по методу Canessa. Активность НЛПТ определяли в виде цифрового выражения количества в микромолях на 1 л эритроцитов в час, что для удобства чтения в дальнейшем будем опускать. Динамический контроль показателей осуществляли при выписке из стационара.

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с использованием пакета Statistica for Windows (версия 10) и определением средней величины, ошибки средней и стандартного отклонения.

Установлено, что у детей с ВП наиболее часто (45% случаев) развивалась очаговая форма заболевания, практически в 2 раза реже (27,9 и 27,1% обследованных) — сегментарная и долевая формы соответственно.

Индивидуальный анализ показал, что наследственный анамнез был отягощён у 16 (6,9%) детей по бронхолёгочной патологии. При изучении антенатального периода развития установлено, что 97 (42,4%) детей родились от матерей с отягощённым акушерским анамнезом, в том числе на долю позднего токсикоза приходилось 26 (11,35%) случаев, экстрагенитальная патология была зарегистрирована у 9 (3,9%) матерей, анемия — у 6 (2,6%). Среди всех детей

24 (10,5%) родились на сроке гестации 34–36 нед, 19 (8,3%) перенесли асфиксию средней степени тяжести, у 78 (34,1%) детей была диагностирована перинатальная травма центральной нервной системы. По данным показателям группы были сопоставимы.

У большинства пациентов очаговая форма ВП протекала с маловыраженной температурной реакцией, сопровождалась скудными физикальными изменениями в лёгких, только у трети детей была зарегистрирована их асимметрия, что стало причиной поздней госпитализации в стационар. Кроме того, в этой группе пациентов отмечена своеобразная реакция со стороны периферической крови: значительное увеличение скорости оседания эритроцитов на фоне нормального содержания лейкоцитов либо лейкопении.

При исследовании содержания цинка в сыворотке крови была установлена его взаимосвязь с клинко-морфологической формой ВП. Отмечено отсутствие достоверных различий между группами больных сегментарной и долевой пневмониями, тогда как при очаговом варианте есть достоверная разница по отношению как к другим группам, так и к контролю (табл. 1).

Наиболее существенный дефицит Zn был характерен для детей с очаговым инфильтративным поражением лёгких, клинические симптомы болезни у которых характеризовались умеренно выраженной интоксикацией и отсутствием синдрома дыхательных расстройств. В отличие от пациентов с очаговой пневмонией при сегментарной и крупозной формах воспалительного процесса уровень Zn достоверно превышал показатели пациентов первой группы (p < 0,05) и существенно отличался от группы контроля (p < 0,01).

Определённый интерес представляет проведённое нами комплексное изучение количественных изменений показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в зависимости от клинко-морфологической формы ВП.

Таблица 2. Показатели мембранолиза в зависимости от формы внебольничной пневмонии (ВП)

Показатели	Очаговая ВП (n=103)	Сегментарная ВП (n=64)	Долевая ВП (n=62)	Контрольная группа (n=44)
Скорость НЛПТ	251±7,1*	270±11,0*	326±11,0**	210,1±11,8
5'-нуклеотидаза, нкат	233,90±9,15**	120,88±1,48*	128,29±1,87*	29,38±1,45

Примечание: НЛПТ — натрий-литиевый противотранспорт; статистическая значимость различий показателей при сравнении с контрольной группой — *p < 0,05; ** p < 0,01.

Концентрация малонового диальдегида независимо от формы ВП существенно превышала таковую у группы контроля (p < 0,05), но наиболее высокие уровни конечного токсического продукта перекисного окисления липидов зафиксированы у больных очаговой пневмонией (в среднем 5,4±0,06 мкМ/л; p < 0,01), в то время во второй и третьей группах они имели более низкие величины по сравнению с группой контроля (p < 0,05).

Отмечена дискретность высоких показателей токсических продуктов перекисного окисления липидов по отношению к суммарной антиокислительной активности и уровню Zn. Данное заключение подтверждалось существенным возрастанием содержания малонового диальдегида выше 4,2 мкМ/л в сравнении с максимум 2,4 мкМ/л в контроле на фоне дефицита антиоксидантной защиты. Следует особо подчеркнуть, что подобная закономерность была характерна именно для пациентов школьного возраста с очаговой формой ВП, имевших в анамнезе большое количество факторов социально-биологического риска, в отличие от пациентов второй и третьей групп, у которых преобладали типичные клинические проявления пневмонии.

Наряду с процессами перекисидации определённый вклад в функционирование мембранных структур клеток вносит ионотранспортная функция, тестируемая в наших исследованиях по скорости НЛПТ в мембране эритроцита (табл. 2).

Из приведённых данных (см. табл. 2) чётко видно, что детям, больным ВП, были свойственны высокие скорости НЛПТ и, как видно из табл. 1, диссонанс показателей малонового диальдегида и антиокислительной активности крови на фоне низкой концентрации цинка.

Подтверждением полученных результатов исследования прогностической индикаторной роли мембранолиза при различных формах ВП служат изученные нами процессы микровезикуляции. Известно, что 5'-нуклеотидазу рассматривают как маркерный фермент микровезикуляции. Деструкция клеточных мембран неизбежно приводит к формированию

микровезикул, в частности на клеточной поверхности эритроцита, слищающихся с цитоплазматической мембраной.

В итоге в кровотоки поступают деструктивные компоненты клеточных мембран. Исходя из максимальных уровней 5'-нуклеотидазы при очаговых формах ВП (см. табл. 2), можно говорить о том, что именно этот вариант воспалительного процесса в лёгких сопровождается выраженными структурно-мембранными нарушениями, что определяет особенность течения заболевания.

Более того, динамический контроль на 8–12-й день (в среднем через 10 дней) выявил, что показатели 5'-нуклеотидазы у 89,47% пациентов с очаговой формой ВП сохранялись повышенными даже в периоде клинико-лабораторной ремиссии. Это ещё раз указывает на замедленное восстановление и деструктивные изменения клеточных мембран у пациентов с очаговым вариантом, что определяет незавершённость воспалительного процесса в паренхиме лёгкого и необходимость проведения адекватных реабилитационных мероприятий во избежание риска развития хронического процесса в бронхолёгочной системе.

Обобщая вышеприведённые данные, следует отметить значительное влияние процессов мембранолиза на характер клинического течения ВП. При очаговой форме ВП в отличие от других вариантов воспалительного поражения лёгких нами были отмечены выраженный дефицит сывороточного цинка и значительная активация перекисного окисления липидов на фоне угнетения показателей суммарной антиокислительной активности, установлено различие структурно-функционального состояния клеточных мембран, определяемого по скорости НЛПТ через мембрану эритроцитов.

Отражением негативных сдвигов показателей мембранолиза клеточных структур при воспалительном процессе в лёгких является резкое возрастание микровезикуляции.

ВЫВОДЫ

1. Повреждение цитоплазматических мембран в очаге воспаления может служить

объективным маркёром характера течения внебольничной пневмонии с учётом клинико-морфологической формы.

2. Внедрение в педиатрическую практику методов регистрации процессов мембранолиза у пациентов с внебольничной пневмонией определяет тактику проведения адекватной своевременной корригирующей терапии и по показаниям — последующего наблюдения в условиях поликлинического звена.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

- ВОЗ. Пневмония. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia> (дата обращения: 29.04.2018). [VOZ. Pnevmoniya. (WHO. Pneumonia.) <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia> (access date: 29.04.2018). (In Russ.)]
- Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. М.: Оригинал-макет. 2015; 64 с. [Vnebol'nichnaya pnevmoniya u detey. Klinicheskie rekomendatsii. (Community-acquired pneumonia in children. Clinical guidelines.) Moscow: Original-maket. 2015; 64 p. (In Russ.)]
- Таточенко В.К. *Болезни органов дыхания у детей.* Практическое руководство. 2-е изд., испр. М.: Педиатр. 2015; 415 с. [Tatochenko V.K. *Bolezni organov dykhaniya u detey.* Prakticheskoe rukovodstvo. 2-e izd., ispr. (Diseases of the respiratory system in children. Practical guide. 2nd ed.) Moscow: Pediatr'. 2015; 415 p. (In Russ.)]
- Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей. http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_vacpnev.pdf (дата обращения: 29.04.2018). [Klinicheskie rekomendatsii po vaktsinoprofilaktike pnevmokokkovoy infektsii u detey. (Clinical guidelines on vaccine prophylaxis of pneumococcal infection in children.) http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_vacpnev.pdf (access date: 29.04.2018). (In Russ.)]
- Бакрадзе М.Д., Гадлия Д.Д., Рогова О.А. и др. О проблемах диагностики и лечения пневмоний у детей. *Педиатрич. фармакол.* 2015; 12 (3): 354–359. [Bakradze M.D., Gadliya D.D., Rogova O.A. et al. Concerning the diagnostic and treatment problems of children with pneumonia. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2015; 12 (3): 354–359. (In Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v12i3.1365.
- Олейник Н.А., Романюк Ф.П., Пирогова З.И., Акимов А.А. Особенности течения и катамнез детей, перенёвших внебольничную пневмонию. *Consil. Med. Педиатрия (Прил.).* 2016; 4: 66–69. [Oleynik N.A., Romanyuk F.P., Pirogova Z.I., Akimov A.A. Clinical course and catamnesis a children who are disordered community-acquired pneumonia. *Consilium Medicum. PEDIATRIYA (Suppl.).* 2016; 4: 66–69. (In Russ.)]
- Лесина О.Н., Баранова И.П., Коннова О.А., Сосновский А.Е. Преморбидные, клинические и лабораторные предикторы тяжести внебольничных пневмоний у детей. *Теоретич. и прикладн. аспекты соврем. науки.* 2015; (9-3): 44–48. [Lesina O.N., Baranova I.P., Konnova O.A., Sosnovskiy A.E. Premorbid, clinical and laboratory predictors of the severity of community-acquired pneumonia in children. *Teoreticheskie i prikladnye aspekty sovremennoy nauki.* 2015; (9-3): 44–48. (In Russ.)]
- Узунова А.Н., Никушкина К.В., Изюрова Н.В., Пушкарёва О.С. Состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета у детей с внебольничной пневмонией города Челябинска. *Рос. иммунол. ж.* 2017; 11 (3): 538–540. [Uzunova A.N., Nikushkina K.V., Izyurova N.V., Pushkareva O.S. Condition of cellular and humoral immunity in children with community-acquired pneumonia in Chelyabinsk city. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal.* 2017; 11 (3): 538–540. (In Russ.)]
- Ли Л.А., Лебедько О.А., Ефименко М.В., Козлов В.К. Мембранный потенциал митохондрий лимфоцитов и генерация свободных радикалов в периферической крови при внебольничной пневмонии у детей. *Евразийский союз учёных.* 2014; 6-4 (6): 35–37. [Li L.A., Lebed'ko O.A., Efimenko M.V., Kozlov V.K. Mitochondrial membrane potential of lymphocytes and generation of free radicals in peripheral blood in children with community-acquired pneumonia. *Evraziyskiy soyuz uchenykh.* 2014; 6-4 (6): 35–37. (In Russ.)]
- Гончарова Т.А. Оценка среднемолекулярных пептидов как маркера эндогенной интоксикации при остром бронхите и внебольничной пневмонии у детей с перинатальным поражением ЦНС. *Университетская клиника.* 2017; 4-2 (25): 21–24. [Goncharova T.A. Estimation of medium molecular peptides as a marker of endogenous intoxication in acute bronchitis and community-acquired pneumonia in children with perinatal CNS involvement. *Universitetskaya klinika.* 2017; 4-2 (25): 21–24. (In Russ.)]
- Маланичева Т.Г., Можгина С.С., Агафонова Е.В. Локальный цитокиновый профиль и цитологический статус у детей с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне сниженной резистентности организма. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.* 2017; 62 (5): 139–143. [Malanicheva T.G., Mozhgina S.S., Agafonova E.V. Local cytokine profile and cytological status in children with community-acquired pneumonia arising on the background of the reduced resistance of the organism. *Rossiyskiy Vestnik perinatologii i pediatrii.* 2017; 62 (5): 139–143. (In Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–5–139–143.
- Шейбак В.М. Биологическое значение и регуляция гомеостаза цинка у млекопитающих. *Пробл. здоровья и экологии.* 2016; (4): 11–16. [Sheybak V.M. The biological significance and homeostatic regulation of zinc in mammals. *Problemy zdorov'ya i ekologii.* 2016; (4): 11–16. (In Russ.)]