

Сложность патогенетических механизмов БА, их изменчивость во времени и недостаточная изученность диктуют необходимость дальнейшего исследования и дифференцированного подхода к оценке клинических и морфофункциональных особенностей проявления этого заболевания в различные возрастные периоды жизни человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бататов С.Я. Бронхиальная астма в пожилом и старческом возрасте. В кн.: Федосеев Г.Б. (ред.) Бронхиальная астма. СПб: Мед. информ. агентство; 1996. 207–212.
2. Маевский А.А. Дисфункция диффузной нейроэндокринной системы как один из возможных патогенетических механизмов бронхиальной астмы. Врач. дело 1992; 5: 9–11.
3. Маянский Д.Н. О патогенезе хронического воспаления. Тер. арх. 1992; 64 (12): 3–7.
4. Непомнящих Л.М., Непомнящих Г.И. Морфогенез атрофии бронхиального эпителия. Пульмонология 1995; Прил.: №705.
5. Трофимов В.И., Долгополов А.Ф., Шапорова Н.Л. Роль изменений эндокринной системы в формировании обструкции бронхов. В кн.: Федосеев Г.Б. (ред.) Бронхиальная астма. СПб: Мед. информ. агентство; 1996. 70–72.

6. Чучалин А.Г. Новые подходы к теории и лечению бронхиальной астмы. Тер. арх. 1989; 61 (3): 3–7.
7. Aquayo S.M. Increased pulmonary neuroendocrine cells with eosinophilic granuloma. J. Clin. Invest. 1990; 86: 838–844.
8. Brambilla C. Diagnostic value of enolase isoenzymes in bronchopulmonary tumors. Am. Rev. Respir. Dis. 1990; 141 (4): P. A57.
9. Busse W. Childhood — versus adult onset asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 151: 1635–1639.
10. Connolly M.J. Peripheral mononuclear leukocyte beta adrenoreceptors and nonspecific bronchial responsiveness to methacholine in young and elderly normal subjects and asthmatic patients. Thorax 1994; 49 (1): 26–32.
11. Kelli W.J. Childhood asthma in adult life: a further study at 28 years of age. Br. Med. J. 1987; 294 (6579): 1059–1062.
12. Marchevsky A.M., Kelli S. Quantitative studies of argyrophilic APUD cell in airway. Am. Rev. Respir. Dis. 1994; 149 (3): 477–480.
13. Miller Y.E. The pulmonary neuroendocrine cell: a role in adult lung disease? Ibid. 1989; 140 (2): 283–284.
14. Noveral J.P. Adrenergic receptor-mediated regulation of cultured rabbit airway smooth muscle cell proliferation. Am. J. Physiol. 1994; 49 (2, pt 1): L291–L299.
15. Zeff A.R. Neurohumoral regulation of bronchomotor tone. Am. Rev. Respir. Dis. 1988; 137 (5): 1198–1216.

Поступила 01.09.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК [616.24–008.4–02:616.233/24–036.11]–053.2–07:616.153.857–074

В.В.Мещеряков, А.Г.Сачкова, Л.А.Кривцова, В.Д.Конвай

КОНЦЕНТРАЦИЯ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ И ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН ПРИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ГИПОКСИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ БРОНХОЛЕГОЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Кафедра детских болезней №1 Омской государственной медицинской академии

URIC ACID CONCENTRATION AND CELL MEMBRANE LIPID PEROXIDATION PARAMETERS
IN CHILDREN WITH ACUTE BRONCHOPULMONARY DISEASES AND RESPIRATORY HYPOXIA

V.V.Mescheryakov, A.G.Sachkova, L.A.Krivtsova, V.D.Konvay

Summary

A comparative analysis of uric acid level in children with acute bronchopulmonary diseases (80 pneumonic and 65 bronchitis patients) revealed a clear correlation between its concentration and a respiratory failure severity, and a hypoxaemia level as well. This fact confirms a role of hypoxia in purine nucleotides catabolism, resulting in uric acid production. The relation established between a uric acid concentration and lipid peroxidation products content proved the role of purine metabolism acute disorders in a lipid peroxidation enhancement caused by a xanthinoxidase activation that had been shown experimentally. An application of metronidazole as a xanthinoxidase inhibitor in severe pneumonia and Riboxine as a source of inosine in obstructive bronchitis with severe respiratory disorders led to shortening of a dyspnoe period and of length of stay in an intensive care unit and also facilitated an inhibition of excessive lipid peroxidation of cell membranes.

Резюме

Сравнительный анализ уровня мочевой кислоты у детей с острыми бронхолегочными заболеваниями (80 с пневмонией и 65 с бронхитом) показал четкую зависимость ее концентрации от степени дыхательной недостаточности и уровня гипоксемии, что явилось подтверждением роли

гипоксии в катаболизме пуриновых нуклеотидов, конечным продуктом которого и является мочевая кислота. Установленная связь между концентрацией мочевой кислоты и содержанием продуктов липопероксидации подтвердила доказанную в эксперименте роль нарушения пуринового обмена в усилении опосредованного активацией ксантиноксидазы, перекисного окисления липидов. Применение метронидазола, как ингибитора ксантиноксидазы при тяжелых формах пневмонии и рибоксина, как источника инозина, при обструктивных формах бронхита с тяжелыми дыхательными расстройствами сокращало период одышки, время нахождения пациентов в отделении реанимации и способствовало торможению чрезмерной липопероксидации клеточных мембран.

Главное значение в развитии метаболических нарушений при заболеваниях органов дыхания, занимающих ведущее место в структуре патологии у детей, имеет гипоксическая гипоксия. Развивающиеся при этом расстройства могут быть связаны с острым нарушением пуринового обмена (ОНПО), описанным нами на основании экспериментальных исследований [1,3,4] и подтвержденным зарубежными учеными [12,13]. Сущность его заключается в том, что при недостаточной обеспеченности тканей кислородом и сопутствующего ей лактоацидоза усиливается катаболизм пуриновых мононуклеотидов до гипоксантина. Реутилизация последнего до аденозинтрифосфата при этом нарушается и он окисляется до мочевой кислоты (МК). В условиях гипоксии этот процесс катализирует в основном ксантиноксидаза (КО) и в меньшей степени — ксантиндегидрогеназа (КД). Ксантиноксидантная реакция сопровождается усиленной продукцией активных форм кислорода, что приводит к истощению фонда антиоксидантов, снижению эффективности системы антиоксидантной защиты (АОЗ) с последующей интенсификацией перекисного окисления (ПОЛ) фосфолипидов мембранных структур. В настоящее время считается, что в генезе апоптоза клеток ведущая роль принадлежит именно процессам липопероксидации мембран. Авторы экспериментальных исследований показали высокую информативность гиперурикемии при гипоксии в опытах на животных, поскольку МК является конечным продуктом ОНПО [1,3,4]. Однако это требует и клинического подтверждения. Острые заболевания бронхов и легких у детей (бронхиолиты, обструктивные бронхиты и тяжелые формы пневмонии), сопровождающиеся разной степенью дыхательной недостаточностью (ДН), могут служить клинической моделью для этого.

Изучению диагностического и прогностического значения концентрации урата периферической крови и показателей липопероксидации при острых заболеваниях бронхов и легких у детей, апробации новых методов медикаментозной коррекции выявленных метаболических расстройств посвящена эта работа.

Обследовано 145 детей в возрасте от 1 мес до 14 лет с острыми заболеваниями бронхов и легких (80 с пневмонией, 65 с бронхитом), находившихся на лечении в областной детской клинической больнице Омска, куда были переведены как наиболее тяжелые больные из районных больниц. Это определило высокий удельный вес пациентов с тяжелыми дыхательными расстройствами (ДН II, III): 43 ребенка с обст-

руктивным бронхитом и бронхиолитом, 65 детей с очагово-сливной и деструктивной пневмонией. 108 детей лечились в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), из них 12 проводилась вспомогательная или искусственная вентиляция легких. ДН I отмечалась у 15 детей с пневмонией и у 14 с обструктивным бронхитом, отсутствие дыхательных расстройств (ДН 0) — у 8 пациентов с простым бронхитом. Смертельный исход зарегистрирован у 3 пациентов с осложненным течением пневмонии. Биохимические исследования осуществляли в разгар болезни, при клиническом улучшении и перед выпиской из стационара (выздоровление). Концентрацию МК определяли по *G.Otetea u соавт.*, молочной кислоты (МЛК) — по *Н.Н.Нохорст*, молекул средней массы (МСМ) — по *Н.Н.Габриелян*. Исследовали содержание продуктов ПОЛ в эритроцитах периферической крови: диеновых коньюгатов (ДК) по *Z.Plazer*, липофусциноподобного пигмента (ЛПП) по *B.L.Fletcher u соавт.*, состояние системы АОЗ: глутатиона (Г) по *J.Sedlak* и *R.Lindsey*, глутатионредуктазы (ГР) по *E.Racker*, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) по *Ю.Л.Захарьину*, активность супероксиддисмутазы (СОД) по *В.Н.Чумакову* и *Л.Ф.Осинской*, каталазы по *В.Д.Конваю* и *А.В.Лукошкину*. Детям, находившимся в ОРИТ, исследовали газовый состав крови и кислотно-основное состояние. Математически материал обрабатывали методами вариационной статистики, корреляционно-регрессионного анализа и непараметрическими. Группа здоровых состояла из 35 детей того же возраста, поступивших в хирургическое отделение на плановую операцию (пупочная грыжа, фимоз). Кровь брали у детей из-за необходимости исследования свертывающей ее способности перед оперативным лечением, часть крови использовали для биохимических исследований согласно задачам данной работы.

Исследование концентрации МК в крови, отражающей интенсивность катаболизма пуринов [4], показало четкую зависимость увеличения уровня урата от степени ДН при острых бронхолегочных заболеваниях у детей (табл.1). Установленная также корреляционная связь между содержанием МК и pO_2 ($r=-0,41$; $p<0,05$) подтверждает провоцирующую роль гипоксии в инициации ОНПО. При сравнении концентрации урата у детей, в зависимости от характера нозологии (пневмония и бронхит), в пределах каждой степени ДН установлен более высокий уровень этого показателя при обструктивных формах бронхита с ДН II, чем при пневмонии с ДН II

Концентрация мочевой кислоты, молочной кислоты и содержание молекул средней массы в плазме крови у детей с острыми бронхолегочными заболеваниями

Показатель	Период болезни	ДН 0 (n=8)	ДН I (n=29)	ДН II (n=96)	ДН III (n=12)	Здоровые (n=35)
МлК, мкмоль/мл	РБ	0,41±0,08	0,48±0,05	0,43±0,05	0,44±0,09	0,49±0,06
	КУ	0,52±0,13	0,46±0,06	0,54±0,05	0,51±0,08	
	В	0,39±0,06	0,50±0,06	0,49±0,06	0,50±0,05	
МК, мкмоль/л	РБ	105±5*	112±9*	171±12* ^{**}	239±36* ^{**}	91±4
	КУ	108±5*	119±6*	125±10*	192±40* ^{**} , ⁺	
	В	94,4±10	105±9	117±8*	148±14* ^{**} , ⁺	
МСМ, ед/мл	РБ	2,01±0,16	2,53±0,35	3,18±0,21* ^{**}	4,1±0,31* ^{**} , ⁺ , ⁺⁺	1,98±0,10
	КУ	2,10±0,18	2,54±0,28	2,74±0,28*	2,95±0,42* ^{**}	
	В	2,00±0,17	2,35±0,35	2,64±0,25* ^{**}	2,97±0,32* ^{**}	

Примечание. Здесь и в табл.3 — РБ — разгар болезни, КУ — клиническое улучшение, В — выздоровление; здесь и в табл.2: * — достоверные различия со здоровыми, ** — достоверные различия с группой детей с ДН 0, + — достоверные различия с группой детей с ДН I, ++ — достоверные различия с группой детей с ДН II.

($p < 0,05$). При ДН I и ДН III таких различий не установлено ($p > 0,05$). Достоверно более высокий уровень МК при ДН II у детей с обструктивными формами бронхита, чем с пневмонией, можно объяснить более выраженной гипоксемией при обструктивном типе ДН, чем при шунтодиффузионном (pO_2 у детей с бронхитом при ДН II $68,0 \pm 4,25$ мм рт.ст., с пневмонией и ДН II $82,8 \pm 5,0$ мм рт.ст.; $p < 0,01$). Отсутствие достоверных различий у детей с пневмонией и бронхитом при ДН III можно объяснить нивелированием патогенетических различий при крайней степени ДН с изначально различными ее типами [2]. При сравнении этого показателя у детей с бронхиолитом и обструктивным бронхитом с одинаковой степенью ДН (ДН II) обнаружено отсутствие достоверных различий между этими группами ($p > 0,05$). Аналогичные результаты получены при сравнительном анализе концентрации урата у детей с различными формами пневмонии (очагово-сливная, деструктивная и долевая) при одинаковой степени ДН (ДН II). Сказанное выше подтверждает зависимость уровня урата прежде всего от выраженности гипоксемии и степени ДН, а не от характера и формы нозологии при ОЗБЛ.

Увеличение уровня МК в крови оказалось более информативным, чем гиперлактацидемия. Среди биохимических показателей, характеризующих нарушение метаболизма в условиях гипоксии, большое внимание уделяется именно концентрации МлК, которая образуется в результате усиливающегося в условиях гипоксии анаэробного гликолиза. Результаты исследований, посвященных изучению информативности данного показателя, носят противоречивый характер. Одни авторы считают, что гиперлактацидемия в достаточной степени отражает уровень тканевой гипоксии и позволяет прогнозировать риск неблагоприят-

ного исхода заболевания [5]. Другие считают, что увеличение концентрации МлК в крови не является достаточно надежным показателем степени ацидоза, так как лактат представляет собой не конечный, а промежуточный продукт метаболизма [6,8].

Наши исследования подтверждают последнюю точку зрения (см. табл.1). Достоверных изменений уровня лактата в крови в зависимости от степени ДН при изучаемых нозологических формах у обследованных детей не получено ($p > 0,05$). На уровень лактацидемии влияет не только усиление анаэробного гликолиза, но и интенсивность реутилизации МлК гепатоцитами в результате реакций глюконеогенеза. Это, на наш взгляд, ограничивает информативную значимость гиперлактацидемии по сравнению с гиперурикемией при гипоксической гипоксии.

МК является не промежуточным, а конечным продуктом метаболизма пуринов, и может служить объективным критерием степени метаболических расстройств при ДН вследствие гипоксии. Установленная в наших исследованиях связь между МК и рН ($r = -0,52$; $p < 0,0005$) и между МК и pCO_2 ($r = 0,63$; $p < 0,0001$), отсутствие таковой между МК и МлК ($r = -0,16$; $p > 0,05$) не исключают провоцирующей роли респираторного ацидоза в активации ОНПО при ДН. При экспериментальной гипоксии у животных (механическая асфиксия) установлена связь ОНПО с лактацидозом [4]. Однако столь тяжелое течение гипоксии в клинике встречается редко. При ДН чаще наблюдается именно респираторный ацидоз [2]. В наших исследованиях он зарегистрирован у 81% детей с ДН II, III и только у 19% был смешанный ацидоз, при котором отмечена гиперлактацидемия.

Установлено сохранение гиперурикемии ($p < 0,05$) в периоде клинического выздоровления у детей с ДН

II, III (см. табл.1), в то время как при ДН 0, I уровень ее при выписке детей из стационара не отличался от уровня урата в крови здоровых ($p > 0,05$) детей. Причем эта закономерность не зависела от формы заболевания. При этом прослеживался параллелизм между увеличением концентрации МК и МСМ с общей закономерностью их динамики в течение болезни: при выписке из стационара уровень МСМ был выше, чем у здоровых, также только при ДН II, III. Это сочеталось с усилением корреляционной связи между МК и МСМ с нарастанием степени ДН (при ДН 0, I $r=0,40$; $p < 0,01$; при ДН II, III $r=0,75$; $p < 0,0005$). Сохранение гиперурикемии в периоде клинического выздоровления у детей, перенесших тяжелую ДН, свидетельствует о глубине метаболических расстройств и, возможно, связано с сохраняющейся гистотоксической гипоксией, поддерживаемой высокой концентрацией МСМ. Известно, что одна из фракций МСМ — нонапептид способна ингибировать K^+ , Na^+ , АТФазу, тормозить окислительное фосфорилирование, нарушать транспорт глюкозы через мембраны, способствуя гипозергозу [10].

Гиперурикемия при ДН у детей с острой бронхолегочной патологией сочеталась с достоверным увеличением ($p < 0,05$) содержания продуктов липопероксидации — ЛПП и ДК. Это подтверждает экспериментальные данные о роли ОНПО как пускового механизма усиления ПОЛ при гипоксии. Однако при наиболее выраженных дыхательных расстройствах у детей с изучаемой патологией отмечено снижение уровня этих показателей. У детей с ДН III содержание ЛПП и ДК в эритроцитах периферической крови не отличалось от такового у здоровых ($p > 0,05$). Этот "парадоксальный", на первый взгляд, феномен согласуется с результатами экспериментальных исследований, установивших уменьшение степени ПОЛ в мембранах эритроцитов периферической крови при тяжелой гипоксии, что связано с усиленным депонированием в селезенке разрушенных в результате чрезмерной липопероксидации форменных

элементов крови и выбросом в сосудистое русло более устойчивых к окислительному стрессу молодых регенеративных форм [7]. При этом уменьшение степени ПОЛ в эритроцитах при нарастании гипоксии сопровождалось усилением липопероксидации в тканях. Этим можно объяснить наличие прямой корреляционной связи между уровнем МК и ЛПП ($r=0,28$; $p < 0,05$) только у детей со слабо выраженными дыхательными расстройствами (ДН 0, I), в то время как при ДН II, III она отсутствовала. Таким образом, изменение показателей уровня продуктов ПОЛ в эритроцитах периферической крови, взятых в отдельности, не вполне отражают степень метаболических расстройств и уровень липопероксидации в организме при гипоксии. Снижение степени выраженности ПОЛ в мембранах эритроцитов периферической крови в сочетании с неуклонным ростом концентрации МК при нарастании степени ДН (табл.2) позволило считать производный показатель МК/ЛПП маркером тяжести метаболических расстройств при дыхательной гипоксии (положительное решение о выдаче патента на изобретение от 30.05.00. по заявке № 99108809/14(009275)). Увеличение его выше 130 прогностически неблагоприятно в плане выздоровления. Ни у одного из выздоровевших, даже при ДН III, он не превышал уровень такового у умерших.

Состояние системы АОЗ также зависело от степени ДН. При разных нозологических формах с одинаковой степенью ДН отмечались общие закономерности изменения показателей АОЗ. При ДН 0, I отмечалась лишь тенденция к росту в эритроцитах активности СОД и каталазы ($p > 0,05$) на фоне увеличения уровня Г ($p < 0,05$). При ДН II активность СОД в эритроцитах была уже достоверно повышенной ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми (на 37% при пневмонии и на 42% при бронхите). Активность каталазы при пневмонии увеличивалась на 34% ($p < 0,05$). В то же время уровень Г в эритроцитах при ДН II достоверно не отличался от здоровых детей ($p > 0,05$). При ДН III активность показателей си-

Таблица 2

Соотношение содержания мочевой кислоты и уровня липофусциноподобного пигмента в разгар болезни при острых заболеваниях бронхов и легких у детей

МК/ЛПП	Здоровые	ДН				
		ДН0 (n=8)	ДНI (n=29)	ДНII (n=96)	ДН III	
					выздоровели (n=9)	умерли (n=3)
Средний ($M \pm m$)	11,3±2,1	12,9±1,8	13,1±1,7	29,0±2,6*.*.*	58,5±17 *.*.*.*.*	135±4*.*.*.*.*
Минимальный	8,5	4,8	2,5	15,8	28,8	131
Максимальный	25,8	39,5	37,8	123	86,5	138

Примечание. МК/ЛПП — соотношение мочевой кислоты и уровня липофусциноподобного пигмента; *.*.* — достоверные различия между выздоровевшими и умершими детьми с ДН III.

системы АОЗ не только не увеличивалась, но и зарегистрировано ее снижение в динамике болезни ($p < 0,05$). При этом корреляционные связи между показателями ПОЛ и системы АОЗ, между МК и показателями АОЗ установлены при ДН 0, I. При нарастании степени ДН нарушалась связь между этими показателями. При ДН II она уменьшалась, а при ДН III отсутствовала вообще. Таким образом, при легких дыхательных расстройствах увеличивалось содержание Г, при ДН II активировались СОД и каталаза, а при ДН III происходило угнетение основных звеньев системы АОЗ и нарушалась сопряженность между ними.

Нами апробированы новые подходы в коррекции опосредованных гипоксией метаболических нарушений при ДН, связанные с воздействием именно на пуриновый обмен. 27 детям с тяжелой пневмонией (ДН II), лечившимся в ОРИТ, дополнительно назначали метронидазол в дозе 7,5 мг/кг внутривенно медленно 3 раза в день. При этом использовано, кроме антибактериального, противопаразитарного и усиливающего фагоцитоз, доказанное в эксперименте ингибирующее КО действие этого препарата [11].

Группа сравнения состояла из 31 человека с той же степенью ДН. Лечение этих детей включало назначение 1–2 антибиотиков, муколитиков, детоксикационную терапию внутривенным введением глюкозо-солевых растворов, оксигенотерапию. 17 детям с тяжелым течением обструктивного бронхита и бронхиолита (ДН II), также лечившимся в ОРИТ, проводили метаболическую коррекцию внутривенным введением рибоксина в дозе 20 мг/кг/сут. Группа сравнения включала при этом 21 ребенка с теми же нозологическими формами, которые не получали рибоксин. В остальном лечение в основной группе и группе сравнения не отличалось: все пациенты получали ингаляции сальбутамола с использованием небулайзеров 3–4 раза в сутки, преднизолон из расчета 1–2 мг/кг/сут, титрование эуфиллина из расчета 0,5 мг/кг/ч, оксигенотерапию. Рибоксин использован как источник рибозо-5-фосфата. Он в отличие от фосфорилированных нуклеотидов может свободно проникать в клетку через мембраны. Препарат предотвращает уменьшение пула нуклеотидов за счет торможения их распада, усиливает ресинтез их предшественников. Это препятствует вовлечению

Таблица 3

Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови, содержание липофусциноподобного пигмента и активность супероксиддисмутазы в эритроцитах периферической крови у детей с острыми заболеваниями бронхов и легких

Нозология	Терапия	Период болезни	Показатель ($M \pm m$)		
			МК, мкмоль/л	ЛПП, ед/мл	СОД, ед/г
Пневмония	M+ (n=27)	РБ	140±10*	6,4 1±0,88*	307±13*
		КУ	120±8*	4,94±0,73**	334±21* ^s
		В	116±7* ^v	4,14±0,38 ^{v,s}	280±28
	M- (n=31)	РБ	143±11*	6,06±0,57*	323±16*
		КУ	120±10*	5,41±0,48*	264±20**
		В	112±7* ^v	6,31±0,83*	261±28 ^v
Бронхит	P+ (n=17)	РБ	223±17*	5,81±0,93*	345±44*
		КУ	156±14* ^{**,s}	3,95±0,85* ^{**,s}	395±26* ^{**,s}
		В	140±12* ^v	3,92±0,74 ^v	295±31 ^s
	P- (n=21)	РБ	191±13*	5,93±0,50*	305±27*
		КУ	128±10* ^{**,s}	6,17±0,51*	236±27**
		В	122±8* ^v	5,11±0,50*	202±14 ^v
Здоровые			90,7±4	3,90±0,31	231±17

Примечание. M+ и M- — лечение пневмонии с метронидазолом и без него, P+ и P- — лечение бронхита с применением рибоксина и без него; * — достоверные различия со здоровыми детьми; ** — достоверные различия между первым (РБ) и вторым (КУ) исследованиями; v — достоверные различия между первым (РБ) и третьим (В) исследованиями; s — достоверные различия между основной группой и группой сравнения.

гипоксантина в ксантинооксидазную реакцию и сопряженному с этим процессом образованию активных форм кислорода [9].

Применение метронидазола и рибоксина способствовало при этом торможению чрезмерной липопероксидации (по содержанию ЛПП). Уже при клиническом улучшении состояния в группах детей, которым проводили метаболическую коррекцию указанными препаратами (табл.3), содержание ЛПП в эритроцитах снижалось до уровня этого показателя у здоровых детей. В обеих группах сравнения содержание этого продукта ПОЛ было повышенным на всех этапах исследования. Назначение этих препаратов сопровождалось также увеличением активности СОД в обеих основных группах в динамике болезни, в то время как в группах сравнения происходило снижение активности этого фермента таким образом, что активность СОД в основных группах при втором исследовании была достоверно выше, чем в группах сравнения ($p < 0,05$). Сохранение гиперурикемии при клиническом улучшении у детей основных групп можно связать с преобладанием ксантинодегидрогеназного пути катаболизма пуринов при ингибции КО в условиях продолжающейся гипоксии.

Клинические сравнения между основными группами и группами сравнения проводили по показателям длительности лихорадки, одышки, продолжительности нахождения в ОРИТ и длительности регистрации физикальных отклонений в легких по критерию Вилкоксона-Манна-Уитни. Средняя продолжительность (по величине моды) периода лихорадки у детей с пневмонией основной группы и группы сравнения составила по 11 дней ($p > 0,05$), одышки и длительности нахождения в ОРИТ — 5 дней в основной и 8 в группе сравнения ($p < 0,05$), продолжительность регистрации физикальных отклонений в легких у детей обеих групп составила 15 дней ($p > 0,05$). При бронхите длительность периода лихорадки не отличалась у детей основной группы и группы сравнения ($p > 0,05$) и составила в среднем 4 дня. Длительность периода одышки в основной группе составила 5 дней, в группе сравнения — 8 ($p < 0,05$), времени нахождения в ОРИТ — 5 и 7 дней соответственно ($p < 0,05$). Различия в длительности регистрации физикальных отклонений у детей с бронхитом основной группы и группы сравнения оказались недостоверными (13 и 14 дней соответственно, $p > 0,05$).

Выводы

1. Развитие гиперурикемии у детей с острыми заболеваниями бронхов и легких и сопряженность ее уровня со степенью дыхательной недостаточности и выраженностью гипоксемии подтверждают экспериментальные данные о роли чрезмерного катаболизма пуриновых нуклеотидов в патогенезе опосредованных гипоксией метаболических рас-

стройств. Увеличение МК в крови является весьма информативным критерием тяжести гипоксии при дыхательной недостаточности, превосходящим по значимости увеличение уровня МЛК.

2. Выявленная связь между концентрацией МК и содержанием продуктов ПОЛ доказывает на клиническом материале правомерность экспериментальных данных о том, что ОНПО и активация ПОЛ являются звеньями одного процесса.
3. Производный показатель МК/ЛПП может служить маркером тяжести метаболических расстройств при гипоксической гипоксии, особенно в критическом состоянии пациента. Он также может быть использован для прогнозирования исхода болезни.
4. Применение метронидазола и рибоксина, корригирующих нарушение пуринового обмена, при гипоксической гипоксии оказывает положительное действие на течение заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киреев М.М., Конвай В.Д. Продукты деградации кислоторастворимых нуклеотидов в больших полушариях головного мозга крыс в ранние сроки умирания организма. В кн.: Патогенез и экспериментальная терапия терминальных состояний. Омск; 1976. 44–45.
2. Климанов В.В., Садыков Ф.Г. Клиническая патофизиология детского возраста. СПб: Сотис-Лань; 1997.
3. Конвай В.Д., Лукошкин А.В., Высокогорская Т.С. О возможных механизмах нарушения процессов энергообразования в печени в постреанимационном периоде. В кн.: Вопросы гипотермической защиты и реанимации при острой кровопотере и операциях на сердце. Омск; 1981. 25–30.
4. Конвай В.Д. Нарушение пуринового обмена в печени в постреанимационном периоде и его профилактика: Дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск; 1988.
5. Крузе Дж.А. Клиническое значение определения лактата крови. Анестезиол. и реаниматол. 1997; 3: 77–83.
6. Кузнецова В.А., Гарусова Е.В. Клиническое значение показателей гликолиза в оценке состояния плода и новорожденного. Педиатрия 1990; 10: 12–16.
7. Лобов В.В. Нарушение механизмов нейрогуморальной регуляции висцеральных функций организма в постреанимационном периоде: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск; 1998.
8. Марченко Л.Ф., Батурич Е.А., Терентьев Е.А. Диагностическое значение определения уровня лактата, пирувата и 2,3-дифосфоглицерата в крови при сахарном диабете у детей. Педиатрия 1991; 2: 16–29.
9. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: Астра Фарм Сервис; 1995.
10. Тупикова З.А. Среднемолекулярные уремические токсины. Вопр. мед. химии 1983; 1: 2–10.
11. Fried R., Fried L.W., Balin D.R. Biological role of xanthine oxidase and tetrasolium reductase inhibitor. Eur. J. Biochem. 1973; 33: 439–445.
12. Oranger D.N., Rutili G., McCord J.M. Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. Gastroenterology 1981; 81 (1): 22–29.
13. McCord J.M., Roy R.S. The pathophysiology of superoxide: roles in inflammation and ischemia. Can. J. Physiol. Pharmacol. 1982; 60 (2): 1346–1352.
14. Vincent M.F., Van den Berghe Q., Hers H.Q. Increase in phosphoribosyl pyrophosphate induced by ATF and Pi depletion in hepatocytes. FASEB J. 1989; 3 (7): 1862–1865.

Поступила 09.12.2000