

А. С. Панченко, И. Н. Гаймоленко, А. В. Игнатьева

## ФАКТОРЫ РИСКА И ИММУНОБИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ФОРМИРОВАНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У ДЕТЕЙ

*Читинская государственная медицинская академия,  
672090, ул. Горького, 39а, тел. 8-(3022)-35-43-24, e-mail: pochta@chitgma.ru, г. Чита*

### Резюме

Бронхолегочная дисплазия является заболеванием со значительным количеством факторов риска. В развитии воспалительных процессов в легких приоритетная роль принадлежит про- и противовоспалительным цитокинам, которые индуцируют процессы свободно-радикального окисления, дисбаланс в системе «протеолиз – антипротеолиз» и оксидативный стресс. У детей с бронхолегочной дисплазией отмечается дисбалансом в системе «ПОЛ-АОЗ», повышение про- (IL-1b, TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительных цитокинов (IL-4), трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) в сравнении со здоровыми детьми.

*Ключевые слова:* новорожденный, бронхолегочная дисплазия.

A. S. Panchenko, I. N. Gaymolenko, A. V. Ignatieva

## RISK FACTORS AND IMMUNO-BIOCHEMICAL MARKERS OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA DEVELOPMENT IN CHILDREN

*Chita State Medical Academy, Chita*

### Summary

Bronchopulmonary dysplasia is a disease with a significant number of risk factors. It is known that in the development of inflammatory processes in the lungs the main role belongs to pro-and anti-inflammatory cytokines, which induce the processes of free-radical oxidation, the imbalance of the system "Proteolysis – antiproteoliz" and the oxidative stress. In children with bronchopulmonary dysplasia there is a marked imbalance in the system of "POL- AOD", the level of pro- (IL-1b, TNF- $\alpha$ ) and anti-inflammatory cytokines (IL-4) and the transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) is increased (compared to healthy children).

*Key words:* newborn, bronchopulmonary dysplasia.

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) формируется преимущественно у недоношенных детей, имеет хроническое течение [2, 3], занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности новорожденных и грудных детей. Патологические процессы, развивающиеся в организме недоношенного ребенка, приводят к развитию оксидативного стресса (ОС) и дисрегуляции процессов на уровне межклеточного взаимодействия [1, 4]. Незрелость системы антиоксидантной защиты сопровождается риском повреждения тканей активными формами кислорода [4, 6, 7, 8]. Применение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) является жизненно необходимым, однако, вызывает неуправляемые процессы воспаления [7, 9, 10]. Массивное повреждение альвеол, присоединение инфекции добавляет к асептическому воспалению инфекционный компонент, что стимулирует выброс провоспалительных цитокинов (IL-1b, TNF- $\alpha$ ) [19]. Одним из основных ростовых факторов, приводящих к фиброзированию ткани легкого, является трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), содержание которого в легких детей с БЛД повышено [5, 8].

*Цель работы* – определить значимые факторы риска и оценить иммунобиохимические маркеры воспаления и состояние оксидантной и антиоксидантной системы при бронхолегочной дисплазии у детей раннего возраста.

### Материалы и методы

В исследование включены 45 пациентов, находящихся на лечении в отделении раннего возраста Краевой детской клинической больницы (КДКБ), в возрасте от 1 до 4 месяцев. Дети были разделены на 2 группы.

В 1-ю основную группу, вошли 25 детей (15 мальчиков и 10 девочек), с диагнозом бронхолегочная дисплазия. Недоношенные дети в 72% (18 детей) имели БЛД новой формы, 7 – классической, по степени тяжести распределилась: легкая БЛД – в 2-х случаях, средней степени тяжести в 68% (17 детей) и тяжелая – у 6 детей.

Во 2-ю группу сравнения включены 20 детей (9 мальчиков и 11 девочек), у которых не сформировалась бронхолегочная дисплазия, с диагнозом перинатальное поражение центральной нервной системы в 85% случаях (17 детей), внутриутробная инфекция неуточненной этиологии у 2 детей и 1 ребенок наблюдался с гидроцефалией. Сравнимые группы не имели статистических различий по гестационному возрасту, среднему возрасту, массе тела при рождении, оценке по шкале Апгар ( $p > 0,05$ ).

Так как во 2-ю группу сравнения вошли дети, не имеющие патологию органов дыхания, но имеющие другую патологию, дополнительно создана 3 группа сравнения, которую составили здоровые дети ( $n=14$ ),

средний возраст составил  $5,3 \pm 1,3$  лет, показатели которых расценивались как референтные.

Проведено исследование прооксидантной (ПОА) и антиоксидантной активности (АОА) сыворотки крови, по методу Маянского Д. Н. и др. (1996), определено содержание про- (IL-1b, TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов, трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ 1) иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем «Протеиновый контур». Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерных программ «Statistica-6.0», Microsoft Excel 2010 в соответствии с принципами доказательной медицины (Гланц С., 1999, Реброва О.Ю., 2002). Проверку на нормальность распределения статистических показателей проводили путем построения гистограмм в программе «Statistica-6.0», а также с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При соответствии данных нормальному распределению значения количественных признаков представляли в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение количественного признака,  $SD$  – стандартное отклонение среднего. Различия между группами выявлялись при помощи критерия  $\chi^2$ , критерия Стьюдента. При ненормальном распределении количественных признаков данные представляли в виде  $Me$  (25–75 перцентили), где  $Me$  – медиана. Использовались методы непараметрической статистики с применением U-критерия Манна–Уитни (сравнение двух независимых переменных). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Состояние при рождении у всех детей оценено как тяжелое, обусловлено развитием дыхательной недостаточности с первых часов жизни, неврологическими проявлениями (симптомы угнетения ЦНС, реже в сочетании с судорожным синдромом), морфо – функциональной незрелостью на фоне недоношенности. Оценка по Апгар на первой минуте 3 балла и менее отмечалась у 11 детей (28,8%), что свидетельствовало о тяжелой асфиксии при рождении, частота асфиксии в 1-й группы исследования в 36% против 20% в группе сравнения. Клиническая картина РДС в группе детей, сформировавших БЛД развилась в 96% случаях, при этом тяжелый в 72%, в группе сравнения встречался у одного пациента ( $p < 0,05$ ). В связи с развитием тяжелой дыхательной недостаточности новорожденные дети требовали проведения ИВЛ в 68,8%, чаще недоношенные 1-й группы – 92% младенца, в группе сравнения 35% новорожденных ( $p < 0,05$ ). При оценки сроков вентиляции отмечено, что более длительную ИВЛ требовали дети 1-й группы – 10,6 дней (2-37 дней), во 2-й группе – 6,1 (1-25 дней) ( $p = 0,000012$ ). В группе детей с БЛД в 10 случаях факт частых повторных ре-

интубаций, по поводу прогрессирования дыхательной недостаточности, против одного случая в другой группе, в дальнейшем пролонгированная оксигенотерапия от 15 до 90 дней. Дети 1-й группы исследования после перенесенного РДС имели затяжную неонатальную пневмонию, что требовала длительной оксигенотерапии и курсовой антибактериальной терапии. Тяжесть состояния усугублялась поражением ЦНС, в группе детей с БЛД гипоксически – геморрагического генеза (ВЖК) и формирование ПВЛ, в группе сравнения гипоксически – ишемическое поражение ЦНС в сочетании с травмой ШОП. Дети с БЛД получали лечение по поводу анемии, которое включало проведение гемотрансфузий, назначение эритропоэтинов и затем препараты железа. В дальнейшем проведена оценка характера воспалительного и гипоксического состояния у детей. Содержание провоспалительных цитокинов IL-1b и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови лиц контрольной группы (здоровые дети) в среднем составили 38,8 и 41,4 пг/мл, в то время как при БЛД 53 и 49,5 пг/мл соответственно, а у детей без БЛД 57 и 50,3 пг/мл. Уровень противовоспалительного цитокина IL-4 и трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) в группе детей с БЛД в 2 раза выше. Индекс соотношения про- и противовоспалительных цитокинов ( $K_c$ ) у больных БЛД смещен в сторону IL-4. У детей с БЛД заболевание сопровождалось активацией процессов свободнорадикального окисления, о чем свидетельствуют высокие показатели ПОА. В тоже время низкие – АОА (4,69 условных единиц), что в 1,5 раза ниже чем у детей без патологии органов дыхания и 2 раза ниже, чем у здоровых детей. Об этом же свидетельствует коэффициент соотношения  $K_c$ , который увеличивается у детей с БЛД в 2 раза по сравнению с детьми без патологии дыхательной системы и в 3 раза по сравнению со здоровыми детьми.

### Выводы

1. Неонатальные факторы риска развития БЛД у недоношенных детей: тяжелый РДС, длительная ИВЛ и повторная реинтубация, ВЖК 2-3-й степени, тяжелая анемия, затяжная неонатальная пневмония и иммунодефицитное состояние.
2. Течение бронхолегочной дисплазии у детей сопровождается дисбалансом в системе «ПОЛ-АОЗ»: высокие показатели прооксидантной и низкие антиоксидантной активности.
3. Содержание про- (IL-1b, TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительных цитокинов (IL-4) и трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) повышено у детей с бронхолегочной дисплазией, в сравнении со здоровыми детьми. Баланс цитокинов смещен в сторону противовоспалительного цитокина IL-4 у пациентов с БЛД.

### Литература

1. Басаргина М.А. Клинико-биохимическая оценка роли факторов оксидативного стресса в формировании бронхолегочной дисплазии у детей // Сборник «Современные проблемы педиатрии и опыт их научного решения». – Ярославль, 2007. – С. 122-123.
2. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни // Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Москва, 2010. – 48 с.

3. Панченко А.С. Бронхолегочная дисплазия: клиника, диагностика, исходы // ЭНИ. Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – № 1. – С. 175-183.

4. Романова-Салмина В.Д. Оценка антиоксидантной системы в развитии бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с различным гестационным возрастом // Аспирантский вестник Поволжья. – 2009. – № 7-8. – С. 127-129.

5. Соодаева С.К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания // Пульмонология. – 2006. – № 5. – С. 122-125.

6. Buhimschi I.A. Beneficial impact of term labor: nonenzymatic antioxidant reserve in the human fetus // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – P. 181-188.

7. Dani C. Role of oxidative stress as physiopathologic factor in the preterm infant // MINERVA PEDIATR. – 2004. – P. 56, 381-394.

8. Harris W.T. Transforming growth factor(beta(1) in bronchoalveolar lavage fluid from children with cystic fibrosis // Pediatric Pulmonol. – 2009. – Vol. 44, № 11. – P. 1057-1064.

9. Jonsson B. Down regulatory cytokines in tracheo-bronchial aspirate fluid from infants with chronic lung disease of prematurity // J. ActaPaediatr. – 2000. – Vol. 89, № 11. – P. 1375-1380.

10. Kwinta P. Genetic risk factors of bronchopulmonary dysplasia // J. Pediatr. Res. — 2008. – Vol. 64, № 5. – P. 682-688.

#### Literature

1. Basargina M.A. Clinical-biochemical assessment of the role of oxidative stress factors in the development of bronchopulmonary dysplasia in children // Current issues of pediatrics and the experience of their scientific solution. – Yaroslavl, 2007. – P. 122-123.

2. Ovsyannikov D.U. Bronchopulmonary dysplasia in children during the first three years of life // Synopsis of thesis, Doctor of Medical Science. – M., 2010. – P. 48.

3. Panchenko A.S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical findings, diagnosis, outcomes // Zabaykaliye medical newsletter. – 2013. – № 1. – P. 175-183.

4. Romanova-Salmina V.D. Assessment of antioxidant system in the development of bronchopulmonary dysplasia in pre-term infants of various gestation age // Postgraduate Gazette Volga. – 2009. – № 7-8. – P. 127-129.

5. Soodayeva S.K. Oxidative stress and antioxidant therapy in respiratory diseases // Pulmonology. – 2006. – № 5. – P. 122-125.

6. Buhimschi I.A. Beneficial impact of term labor: nonenzymatic antioxidant reserve in the human fetus // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – P. 181-188.

7. Dani C. Role of oxidative stress as physiopathologic factor in the preterm infant // MINERVA PEDIATR. – 2004. – P. 56, 381-394.

8. Harris W.T. Transforming growth factor(beta(1) in bronchoalveolar lavage fluid from children with cystic fibrosis // Pediatric Pulmonol. – 2009. – Vol. 44, № 11. – P. 1057-1064.

9. Jonsson B. Down regulatory cytokines in tracheo-bronchial aspirate fluid from infants with chronic lung disease of prematurity // J. Acta Paediatr. – 2000. – Vol. 89, № 11. – P. 1375-1380.

10. Kwinta P. Genetic risk factors of bronchopulmonary dysplasia // J. Pediatr. Res. – 2008. – Vol. 64, № 5. – P. 682-688.

**Координаты для связи с авторами:** Панченко Александра Сергеевна – канд. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней ЧГМА, тел. +7-924-473-80-87, e-mail: sashawomen@mail.ru; Гаймоленко Инесса Никандровна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии ЧГМА; Игнатьева Анна Владимировна – ассистент кафедры педиатрии ЧГМА.

