

жизни является атопической по своему патогенезу, в ее развитии существенная роль принадлежит семейному предрасположению к аллергическим реакциям и заболеваниям, а также воздействию средовых факторов, приводящих к сенсибилизации организма, что подтверждается повышением продукции общего и специфических IgE. Возникновение БА у этой группы больных может быть связано с вирусной и бактериальной инфекцией, воздействием поллютантов (курение в семье), проживанием в неблагоприятных жилищно-бытовых условиях. Исследование ФВД с использованием бронхофонографии и импульсной осциллометрии при БА у детей первых лет жизни может способствовать более раннему выявлению этого заболевания. У детей первых лет жизни, страдающих БА, исследование ФВД может проводиться с использованием спирометрического метода. Проведение комбинированной небулайзерной терапии беродуалом и суспензией пульмикорта способствует восстановлению бронхиальной проходимости и достижению ремиссии БА у детей раннего возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрианова Е.Н., Гепте Н.А., Рывкин А.И. Бронхиальная астма у детей. Иваново; 2002.
2. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина; 2003.
3. Гепте Н.А., Волков И.К. Перспективы развития и проблемы детской пульмонологии в России. Пульмонология. 2007; 4; 5–6.
4. Балаболкин И.И., Смирнов И.Е., Булгакова В.А., Горюнов А.В., Ларькова И.А. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы у детей // Иммунопатология, аллергология, инфектология журнал. 2006; 1; 26–35.
5. Ляпунов А.В., Балаболкин И.И., Смирнов И.Е. Биологические маркеры аллергического воспаления при бронхиальной астме у детей // Российский аллергологический журнал. 2004; 1; 62–68.
6. Ксензова Л.Д., Балаболкин И.И., Смирнов И.Е., Задкова Г.Ф. Клиническая эффективность кларитина и его влияние на метаболизм арахидоновой кислоты у детей с атопическим дерматитом и сочетанными проявлениями кожной и респираторной аллергии // Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2003; 6; 8–12.
7. Ляпунов А.В., Балаболкин И.И., Смирнов И.Е., Черняев А.Л., Волков И.К., Юхтина Н.В. и др. Клинико-морфологическая характеристика воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме и его биологические маркеры. Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 1997; 2; 94–6.
8. Мизерицкий Ю.Л. Дифференциальная диагностика обструктивного бронхита и атопической бронхиальной астмы у детей раннего возраста. М.: МЗ РСФСР; 1990.
9. Фурман Е.Г., Корюкина И.П. Бронхиальная астма у детей: маркеры воспаления и состояние функции внешнего дыхания. Пермь; 2010.
10. Лукина О.Ф., Фастовская А.М., Хан М.А., Середина Е.В., Симонина О.И., Тарасова О.В. Импульсная осциллометрия в оценке нарушений дыхания у детей с хроническими заболеваниями легких. Вопросы диагностики в педиатрии. 2010; 2; 24–8.
11. Лукина О.Ф. В кн.: Балаболкин И.И., Булгакова В.А., ред. Клиническая аллергология с неотложной терапией. М.: МИА; 2011; 68–76.

Поступила 03.10.12

Сведения об авторах:

Лукина Ольга Федоровна, д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд-ния функциональной диагностики НИИ педиатрии ФГБУ НЦЗД РАМН; **Сюракишина Мария Викторовна**, канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния пульмонологии и аллергологии НИИ педиатрии ФГБУ НЦЗД РАМН; **Ларькова Инна Анатольевна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния пульмонологии и аллергологии НИИ педиатрии ФГБУ НЦЗД РАМН.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.24-053.32-07: 577.1

Н.А. Шилова, Т.В. Чаша, И.Г. Попова, А.Г. Хорошилова

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПНЕВМОПРОТЕИНОВ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова" Минздрава России, 153045, г. Иваново, ул. Победы, 20, e-mail: ivniimid@ivnet.ru

Представлены данные об изменениях содержания сурфактантного протеина D и белка клеток Клара в крови и лаважной жидкости у 106 новорожденных детей гестационного возраста 26–32 нед массой тела при рождении 660–1500 г, имеющих дыхательные расстройства. Установлено, что концентрации этих белков в бронхо-альвеолярной жидкости и сыворотке крови были существенно увеличены у больных с врожденной пневмонией по сравнению с их содержанием у детей с респираторным дистресс-синдромом (РДС). Низкое содержание сурфактантного протеина D и белка клеток Клара у недоношенных новорожденных с РДС было связано с последующим развитием бронхолегочной дисплазии.

Ключевые слова: глубоконедоношенные дети, дыхательные расстройства, сурфактантный протеин D, белок клеток Клара

N. A. Shilova, T. V. Chasha, I. G. Popova, A. G. Khoroshilova.

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF THE STUDY OF PNEUMO- PROTEINS IN VERY PRETERM INFANTS

Federal State budgetary Institution of Higher professional education "Ivanovo State Medical Academy" of the Ministry of Health Care and Social Development, 8, F. Engels prosp., Ivanovo, 153000, Russian Federation

The data on changes in the surfactant protein D and Clara cell protein content in the blood and alveolar lavage fluid in 106 infants born at 26-32 weeks of gestation with birth weight of 660-1500 g suffered from respiratory disorders are presented. In patients with congenital pneumonia concentrations of these proteins in broncho-alveolar fluid and serum levels were found to be significantly higher than in infants with respiratory distress syndrome (RDS). The low content of surfactant protein D and Clara cell protein in premature infants with RDS was associated with the subsequent development of bronchopulmonary dysplasia.

Key words: very preterm children, respiratory distress, surfactant protein D, Clara cell protein

Развитие технологий реанимации и выхаживания глубоко недоношенных детей привело к снижению летальности и увеличению выживаемости детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении. Вместе с тем у этих детей имеется высокий риск формирования различных осложнений. Значимыми факторами, определяющими инвалидизацию и смертность глубоко недоношенных детей, являются дыхательные расстройства. Диагностика и лечение дыхательных расстройств у детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении представляют серьезные трудности и сопровождаются высокими экономическими затратами. Поэтому особое внимание уделяется биомаркерам этих нарушений, а также ранней дифференциальной диагностике воспалительных и невоспалительных заболеваний легких у таких детей, что позволит повысить эффективность их выхаживания и лечения [1–3].

В последнее время большое внимание уделяется изучению пневмопротеинов в нормальном функционировании легких и в формировании их патологии. Пневмопротеины – это специфические белки эпителия легких, среди которых менее изученными у новорожденных являются сурфактантный протеин D (СПД) и белок клеток Клара (БКК).

СПД – один из белков сурфактанта, обеспечивающий антиинфекционную защиту легких путем стимулирования фагоцитоза и активации Т-лимфоцитов. СПД модулирует воспалительную реакцию, осуществляя контроль за количеством апоптотических и некротизированных клеток в дыхательных путях, и способствует восстановлению альвеолярного эпителия после повреждения, вызванного воспалительным процессом. Белок обладает антиоксидантными свойствами, ингибируя образование свободных радикалов и предотвращая оксидативное повреждение легких [4].

БКК секретируется клетками Клара, которые выделяют терминальные бронхиолы. Установлено, что клетки Клара работают как стволовые клетки при восстановлении бронхолегочного эпителия. В обычных условиях клетки Клара обновляются очень медленно, а при повреждении легкого сначала их пролиферативная активность резко возрастает, а затем при продолжительном воздействии патологического фактора происходят их истощение и гибель. В клетках Клара обнаружен низкомолекулярный белок – БКК – ингибитор протеаз. Этот белок играет важную иммуносупрессивную и противовоспалительную роль в легких, ингибируя активность провоспалительных факторов: фосфолипазы А₂ и фосфолипазы С, фактора некроза опухоли, интерлейкина-1. Кроме того, он влияет на миграцию моноцитов и фагоцитов, подавляет хемотаксис фибробластов. БКК обладает антипротеазной активностью по отношению к эластазе полиморфно-ядерных лейкоцитов человека. БКК

способствует детоксикации вредных веществ, участвует в инактивации токсинов, предупреждает слипание бронхиол и разрастание соединительной ткани в легких, уменьшает воспаление [5–7].

Учитывая, что исследования СПД и БКК у глубоко недоношенных новорожденных могут иметь диагностическое значение, нами проведено определение их концентраций в бронхоальвеолярной жидкости и в крови.

Материалы и методы

Комплексно обследовано 106 недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении, имевших дыхательные нарушения. Дети были распределены на 2 группы. 1-ю группу составил 41 недоношенный новорожденный с респираторным дистресс-синдромом (РДС), из них: 27 детей с ОНМТ и 14 с ЭНМТ. Во 2-ю группу вошли 65 недоношенных детей (40 с ОНМТ и 25 с ЭНМТ при рождении), имевших клинико-лабораторные признаки врожденной пневмонии.

Степень дыхательной недостаточности при рождении оценивалась по шкале Даунса. Лечение детей осуществлялось в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи детям с ОНМТ и ЭНМТ при рождении.

Материалом для биохимического исследования служили бронхоальвеолярная лаважная жидкость (БАЛЖ), забор которой осуществлялся однократно на 3–5-й день жизни, и периферическая венозная кровь, ее забор осуществлялся дважды – на 3–5-й и 30-й дни жизни. БАЛЖ собирали только у детей, находившихся на ИВЛ. В сыворотке крови и БАЛЖ определяли содержание СПД и БКК методом ИФА при помощи поликлональных антител реактивами фирмы "Bio-Vendor" (Чехия). Обработка результатов проводилась на автоматическом ридере EL 808 (США).

Все полученные данные обработаны статистически с помощью программы Statistica 6.1. Нормальность распределения признака в вариационном ряду оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При сравнении количественных признаков двух совокупностей использовали критерий Стьюдента. Для оценки связи между признаками применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Уровень статистической значимости принимали значимым при $p < 0,05$ [8].

Результаты и обсуждение

Оценка состояния детей в раннем неонатальном периоде показала, что подавляющее большинство обследованных родились в тяжелом состоянии. Крайне тяжелое состояние при рождении существенно чаще отмечалось у детей с врожденной пневмонией. Тяжесть состояния была обусловлена глубокой незрелостью, дыхательной недостаточностью, симптомами интоксикации, перенесенной хронической внутриутробной асфиксией и асфиксией в родах, в ряде случаев полиорганной недостаточностью. Тяжелая асфиксия при рождении чаще

Для корреспонденции: Шилова Наталья Александровна, канд. мед. наук, науч. сотр. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста, врач-неонатолог детского физиологического отд-ния, e-mail: shilova37@gmail.com

Таблица 1
Содержание СПД у недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями на 3-й день жизни

Группа	Бронхоальвеолярная лаважная жидкость, нг/мл	Сыворотка крови, нг/мл
Дети с врожденной пневмонией	504,38 ± 76,34*	467,9 ± 72,33*
Дети с РДС	235,42 ± 78,02*	167,237 ± 48,96*

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – статистически значимые различия между данными, полученными у детей 1-й и 2-й групп ($p < 0,001$).

Таблица 2
Содержание БКК у недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями на 3-й день жизни

Группа	Бронхоальвеолярная лаважная жидкость, нг/мл	Сыворотка крови, нг/мл
Дети с врожденной пневмонией	87,19 ± 13,80	4,28 ± 0,73*
Дети с РДС	41,37 ± 17,80*	2,042 ± 0,49

отмечалась у пациентов с врожденной пневмонией. При этом дыхательная недостаточность III степени существенно чаще наблюдалась у новорожденных с врожденной пневмонией, тогда как при РДС чаще выявлялась дыхательная недостаточность I и II степени. Всем детям проводилась респираторная терапия. Новорожденные с РДС чаще требовали проведения неинвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) методом назального спонтанного дыхания с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (пСРАР) с использованием биназальных канюль с концентрацией кислорода во вдыхаемой воздушной смеси 30–50% или подачи кислорода через кислородную маску. Дети с врожденной пневмонией чаще нуждались в традиционной ИВЛ, причем 4 (6,1%) новорожденным с тяжелой врожденной пневмонией ввиду неэффективности традиционной ИВЛ потребовался перевод на высокочастотную осцилляторную ИВЛ и использование ингаляций оксида азота (NO) для уменьшения легочной гипертензии.

Анализ результатов клинического обследования дыхательной системы у детей свидетельствовал о том, что РДС у новорожденных характеризовался симптомами дыхательной недостаточности I–II степени с первых минут жизни. Рентгенологически отмечались завуалированность и понижение пневматизации легочных полей с участками рассеянных мелких ателектазов, формирование воздушной брон-

хограммы, появление интерстициального воздуха.

При врожденной пневмонии отмечались признаки дыхательной недостаточности II–III степени уже с рождения или их появление в течение первых 24–48 ч жизни. У детей, находившихся на механической ИВЛ, при санации трахеобронхиального дерева полученная мокрота имела слизисто-гнойный или гнойный характер. Параллельно с развитием дыхательной недостаточности у новорожденных этой группы нарастали клинические признаки интоксикации, воспалительные изменения в крови (лейкоцитоз, изменения в лейкоцитарной формуле, положительный прокальцитонин-новый тест, повышение уровня С-реактивного белка). Аускультативно выслушивалось ослабленное дыхание, разнокалиберные хрипы в легких. Рентгенологически отмечалось усиление бронхососудистого рисунка и локальное понижение прозрачности легочных полей, но у 23 (35%) детей не отмечалось характерных изменений на рентгенограмме в первые 24–72 ч жизни.

У всех новорожденных 1-й группы и большинства детей 2-й группы отмечался благоприятный исход в виде выздоровления. Летальность в группе детей с врожденной пневмонией составила 6,15%. В исходе пневмонии у 12 детей 1-й группы развилась бронхолегочная дисплазия (БЛД), причем все эти дети родились с ЭНМТ.

Анализ изменений содержания СПД и БКК в БАЛЖ и сыворотке крови у глубоко недоношенных новорожденных показал, что концентрации СПД в БАЛЖ у детей с врожденной пневмонией были существенно увеличены по сравнению с их содержанием у новорожденных детей с РДС (табл. 1). Эти изменения указывают на повышенную продукцию СПД в ответ на воздействие микробных агентов и развитие воспаления в легких и могут свидетельствовать об активации местного противоинфекционного легочного иммунитета, что имеет защитный характер.

Уровень СПД в сыворотке крови у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией был также значительно выше, чем у детей с РДС. Необходимо отметить, что синтез и элиминация СПД происходят в легких и в норме этот белок в крови не определяется. Повышение уровня СПД в сыворотке крови у детей с пневмонией можно объяснить более выраженным сочетанным (инфекционным и механическим в результате проведения ИВЛ) повреждением альвеолярно-капиллярного барьера, повышением его порозности и выходом СПД в системный кровоток. При этом была обнаружена значимая положительная корреляция ($p < 0,05$) между содержанием СПД в сыворотке крови на 3-й день жизни у новорожденных с врожденной пневмонией и индексом оксигенации крови ($r = 0,73$), что указывает на выраженное повреждение альвеолярно-капиллярного барьера у детей, которым требуется проведение ИВЛ в "жестких" режимах.

Изменения уровней БКК в лаважной жидкости и сыворотке крови у детей с врожденной пневмонией характеризовались существенным повышением его концентраций по сравнению с его содержанием у детей с РДС (табл. 2). Необходимо отметить, что БКК синтезируется в легких, проходит через альвеолярно-

капиллярный барьер, попадает в системный кровоток и элиминируется почками. Ранее было показано, что при повреждении легкого сначала пролиферативная активность клеток Клара резко возрастает и имеет защитный характер, а затем при продолжающемся длительном воздействии патологического фактора происходят их истощение и гибель. Не исключено, что такой же механизм возможен при патологии легких у новорожденных детей, когда повышение БКК у детей с пневмонией в раннем неонатальном периоде носит защитный характер [9].

В исходе перенесенной пневмонии у 12 новорожденных развилась БЛД. Оценка содержания пневмопротеинов показала, что уровень СПД у этих детей на 3-и сутки жизни был значимо ниже как в лаважной жидкости (в 2,4 раза), так и в сыворотке крови (в 2,7 раза), чем у пациентов, выздоровевших от пневмонии. Содержание БКК у новорожденных с развившейся БЛД также оказалось достоверно ниже в БАЛЖ (в 3 раза) и в сыворотке крови (в 2,6 раза) [10]. Показатели пневмопротеинов при БЛД были сопоставимы с аналогичными показателями при РДС. Эти изменения могут быть связаны с неспособностью клеток респираторного эпителия у детей с БЛД к синтезу СПД и БКК в концентрациях, необходимых для антиинфекционной защиты легких, а также для предотвращения разрастания соединительной ткани в процессе репарации легочной паренхимы. Возможно, это обусловлено их повреждением еще на антенатальном этапе. Нельзя исключить также роль генетических факторов, приводящих к недостаточной продукции СПД и БКК клетками альвеолярного эпителия.

Таким образом, установленные особенности содержания пневмопротеинов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и сыворотке крови могут быть использованы для проведения дифференциального диагноза врожденной пневмонии и РДС у новорожденных с ОНМТ и ЭНМС при рождении, а также для прогнозирования БЛД.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 612.35.08:534.6]-053.2

Г.М. Дворяковская, С.А.Ивлева С.А., И.В. Дворяковский, А.С. Потапов, Т.С. Четкина, И.Е.Смирнов

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ МЕТОДИКА КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ СТРУКТУРЫ ПАРЕНХИМЫ ПЕЧЕНИ У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ

Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

Обследовано 30 условно здоровых детей в возрасте от 2 мес до 18 лет. Использовали инновационные технологии оценки структуры паренхимы печени у детей: фиброэластометрию (ФЭМ) и методику количественной оценки структуры паренхимы печени (Acoustic Structure Quantification – ASQ).

По данным фиброэластометрии у всех здоровых детей скорость распространения волны в нормальной ткани печени в среднем составила 1,1 м/с; при этом эластичность соответствовала 3 кПа. Используя функцию ASQ, определяли индекс плотности в каждом сегменте печени у здоровых детей, который составил $0,99 \pm 0,11$ усл.ед. и не зависел от возраста и пола детей. Неинвазивность, небольшая длительность исследования и отсутствие противопоказаний дают возможность использовать ASQ в широкой клинической практике как скрининг-тест количественной оценки паренхимы печени, для выявления стадий фиброза у пациентов с хроническими заболеваниями печени при диспансерном наблюдении или в условиях поликлиники.

Ключевые слова: здоровые дети, ультразвуковая диагностика, количественная оценка паренхимы печени

ЛИТЕРАТУРА

1. Демин В.Ф. и др., ред. Авторские лекции по педиатрии. т. 5. Болезни органов дыхания.
2. Володин Н.Н., Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н. и др. Неонатология: Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
3. Кулаков В. И., Антонов А. Г., Байбарина Е. Н. Проблемы и перспективы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела на современном этапе. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2006; 8-11.
4. Dahl M., Holmskov U., Husby S. et al. Cord and capillary blood surfactant protein D concentration in preterm infants. *Pediatr Res.* 2006; 59(6):806-10.
5. Боркина А. Н. Структурно-функциональная реорганизация секреторных экзокриноцитов (клеток Клара) и альвеолоцитов 2 типа при воздействии дестабилизирующих факторов и при хронической обструктивной болезни легких : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург; 2008.
6. Schramm A.J., Bernard A., Poorthuis B. J. et al. Cord blood Clara cell protein CC16 predicts the development of bronchopulmonary dysplasia. *Eur. J. Pediatr.* 2008; 167(11): 1305-12.
7. Truog W.E. et al. Inflammatory markers and mediators in tracheal fluid of premature infants treated with inhaled nitric oxide. *Pediatrics.* 2007; 119(4): 670-8.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М., МедиаСфера, 2006.
9. Хорошилова А.Г., Шилова Н.А., Чаша Т.В. Пневмопротеины при различных формах дыхательных расстройств у недоношенных детей. В кн.: Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии: Материалы IV Всероссийского образовательного конгресса 22–25 ноября 2011 г. М.: МЕДИ ЭКСПО; 2011: 201-3.
10. Патент 2439569 Российская Федерация. МПК G 01 N 33/53. Способ прогнозирования бронхолегочной дисплазии у детей с врожденной пневмонией. Н.А. Шилова, Т.В. Чаша, А.Г. Хорошилова, Г.Н. Кузьменко, И.Г. Попова, С.Э. Филиппов. Изобретения. Полезные модели. 2012; 1.

Поступила 26.09.12

Сведения об авторах:

Чаша Татьяна Валентиновна, д-р мед. наук, проф., зав. отделением неонатологии и клинической неврологии детского возраста, зав. отд. 2 этапа выхаживания недоношенных детей; **Попова Ирина Геннадьевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния лаб. клинической биохимии и генетики, врач клинико-диагностической лаборатории; **Хорошилова Анна Геннадьевна**, канд. мед. наук, специалист-эксперт отд. организации лечебно-профилактической помощи матери и ребенка Департамента здравоохранения Ивановской области, г. Иваново, ул. Батурина, д. 8.