

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.24-007-053.31-078.33

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

## СОДЕРЖАНИЕ БЕЛКА КЛЕТОК КЛАРА У ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ДЫХАТЕЛЬНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

ФГУ Ивановский НИИ материнства и детства им. В. Н. Городкова Минздравсоцразвития России

*Проведено исследование содержания белка клеток Клара (БКК) в динамике у глубоконедоношенных новорожденных с дыхательными расстройствами в неонатальном периоде. Обследовано 106 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 26–32 нед и массой тела при рождении 660–1500 г. Концентрация БКК в бронхоальвеолярной жидкости и сыворотке крови была выше у пациентов с врожденной пневмонией, чем у детей с респираторным дистресс-синдромом. Низкое содержание БКК у глубоконедоношенных новорожденных с пневмонией было связано с последующим развитием бронхолегочной дисплазии.*

**Ключевые слова:** *глубоконедоношенные дети, белок клеток Клара, респираторный дистресс-синдром, врожденная пневмония, бронхолегочная дисплазия*

*N.A. Shlyova, T.V. Tchasha, G.N. Kuzmenko, I.G. Popova, A.G. Khoroshilova*

### THE CONTENT OF CLARA'S CELLS PROTEIN IN HIGHLY PREMATURE NEWBORNS WITH RESPIRATION DISORDERS

*The study was carried out to analyze the content of Clara's cells protein in highly premature newborns with respiration disorders in neonatal period. The sample of 106 premature newborns of gestational age 26-32 weeks and body mass at birth 660-1500 g was examined. The concentration of Clara's cells protein in bronchoalveolar liquid and blood serum was higher in patients with inborn pneumonia as compared with children with respiratory distress syndrome. The low content Clara's cells protein in highly premature newborns with pneumonia was related with subsequent development of bronchopulmonary dysplasia.*

**Key words:** *highly premature newborn, Clara's cells protein, respiratory distress syndrome, inborn pneumonia, bronchopulmonary dysplasia*

Патология органов дыхания продолжает лидировать в структуре заболеваемости глубоконедоношенных новорожденных. Это связано с незрелостью легких, дефицитом сурфактанта, гипоксией, высоким риском внутриутробного инфицирования у этой категории детей. Несмотря на успехи, достигнутые в диагностике, профилактике и лечении дыхательных расстройств, они имеют тенденцию к хронизации с развитием бронхолегочной дисплазии (БЛД), частота которой достигает 30% среди детей с массой тела при рождении менее 1500 г [2]. Все это обуславливает поиск ранних маркеров повреждения легочной ткани с целью диагностики и профилактики развития БЛД.

Одним из механизмов формирования дыхательных расстройств является повреждение альвеолярно-капиллярного барьера, что ведет к ухудшению газообмена, увеличению проницаемости для белков. Целостность аэрогемодинамического барьера может быть оценена посредством измерения уровней специфических секреторных белков, называемых пневмопротеинами, один из которых – секреторный белок клеток Клара (БКК), секретируемый в больших количествах в просвет бронхиол клетками Клара. Клетки Клара – это эпителиальные клетки, выстилающие терминальные бронхиолы. Установлено, что они 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 длительном воздействии патологического фактора происходит их истощение и гибель [1].

В клетках Клара обнаружен низкомолекулярный белок – БКК – ингибитор протеаз. Этот специфический белок син-

тезируется только ими. Из просвета бронхиол путем трансудации БКК проходит через эпителий и попадает в просвет кровеносных капилляров собственной пластинки слизистой оболочки. Током периферической крови БКК переносится в почки, где осуществляется его катаболизм [4, 5].

Показано, что БКК появляется в амниотической жидкости человека на 15-й неделе беременности. Это свидетельствует о присутствии дифференцированных клеток Клара в легком плода и начале секреции БКК. С увеличением срока беременности возрастает содержание БКК в амниотической жидкости, и к 39-й неделе его концентрация увеличивается в 25 раз, отражая тем самым морфогенез и рост ацинарных структур, а также дифференцировку клеток Клара фетального легкого [3]. Этот белок играет важную иммуносупрессивную и противовоспалительную роль в легких, ингибируя активность провоспалительных факторов – фосфолипазы А<sub>2</sub> 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 полиморфноядерных лейкоцитов человека. БКК способствует детоксикации вредных веществ, участвует в инактивации токсина, предупреждает слипание бронхиол и разрастание соединительной ткани в легких, уменьшает воспаление [4–6].

Снижение содержания этого белка в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) возможно при разрушении клеток Клара или угнетении его синтеза. Такая ситуация встречается при бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, идиопатическом фиброзе, у курящих людей, шахтеров [4–6].

Исследование БКК у новорожденных и динамика его содержания в неонатальном периоде изучена очень мало.

**Материалы и методы.** Нами было проведено комплексное обследование 106 недоношенных новорожденных с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении, имевших дыхательные нарушения различной степени тяжести. У всех детей при рождении был диагности-

Для корреспонденции:

Шилова Наталья Александровна, канд. мед. наук, науч. сотр. отд. неонатологии

Адрес: 153045, Иваново, ул. Победы, 20

Телефон: 8-910-988-86-27

E-mail: shilova37@gmail.com

рван респираторный дистресс-синдром (РДС). Выделены 2 группы наблюдения. В 1-ю группу вошел 41 недоношенный с РДС, в том числе 27 детей с ОНМТ и 14 – с ЭНМТ; 2-ю группу составили 65 недоношенных детей, имевших, кроме РДС, клинико-лабораторные признаки врожденной пневмонии, 40 из них имели ОНМТ и 25 – ЭНМТ при рождении. Наблюдение за детьми проводили в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи детям с ОНМТ и ЭНМТ при рождении.

Материалом для биохимического исследования служили БАЛЖ, забор которой осуществляли однократно на 3–5-й день жизни, и периферическая венозная кровь, которую брали дважды – на 3–5-й день и в 1-й месяц жизни. БАЛЖ брали только у детей, находившихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В сыворотке крови и БАЛЖ определяли содержание БКК методом ИФА при помощи поликлональных антител с использованием реактивов фирмы «BioVendor» (Чехия). Обработку результатов проводили на автоматическом ридере EL 808 фирмы «ВЮ-ТЕК» (США). Результат выражали в нг/мл.

Статистическую обработку полученных данных выполняли методом описательной статистики с использованием программного обеспечения Excel 2003, Statistica 6.1.

**Результаты и обсуждение.** Анализ анамнестических данных показал, что у всех матерей взятых под наблюдение новорожденных имелись факторы риска в виде отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, экстрагенитальной патологии, патологического течения беременности и родов, ведущие к развитию антенатальной гипоксии плода. Однако у матерей, родивших детей с пневмонией, достоверно чаще в анамнезе имелись указания на искусственные медицинские аборты и преждевременные роды. Путем кесарева сечения чаще рождались дети с РДС (78,6%). У матерей пациентов с врожденной пневмонией чаще наблюдали преждевременное излитие околоплодных вод (32,3%) и длительный безводный промежуток (21,5%).

Наблюдение за детьми в раннем неонатальном периоде показало, что подавляющее большинство обследованных родились в тяжелом состоянии. Крайне тяжелое состояние при рождении достоверно чаще отмечалось у детей с врожденной пневмонией ( $p < 0,02$ ). Тяжесть состояния была обусловлена дыхательной недостаточностью, глубокой незрелостью, симптомами интоксикации, перенесенной хронической внутриутробной и острой гипоксией в родах. Все дети родились с асфиксией, тяжелая асфиксия при рождении чаще отмечалась у пациентов с врожденной пневмонией ( $p < 0,05$ ). Дыхательная недостаточность III степени чаще наблюдалась у новорожденных с врожденной пневмонией, тогда как при РДС чаще имела место дыхательная недостаточность I и II степени. Все обследованные находились в критическом состоянии, которое было обусловлено дыхательными нарушениями, а в ряде случаев – острой сердечно-сосудистой или полиорганной недостаточностью.

С целью купирования симптомов дыхательной недостаточности всем новорожденным проводили респираторную терапию. Новорожденные с РДС чаще требовали неинвазивной ИВЛ методом nCPAP 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 ( $p < 0,05$ ), причем 4 (6,1%) новорожденным с тяжелой врожденной пневмонией ввиду неэффективности традиционной ИВЛ потребовался перевод на высокочастотную осцилляторную ИВЛ и использование ингаляции NO.

Анализ результатов клинического обследования дыхательной системы у детей свидетельствовал о том, что для РДС у новорожденных с первых минут жизни были характерны симптомы дыхательной недостаточности I–II степени. Рентгенологически наблюдали завуалированность и понижение пневматизации легочных полей с участками рассеянных мелких ателектазов, формирование воздушной бронхограммы, появление интерстициального воздуха.

Врожденная пневмония характеризовалась наличием

Таблица 1

**Концентрация БКК (в нг/мл) у глубоконедоношенных новорожденных с дыхательными расстройствами ( $\bar{X} \pm m$ )**

Материал для исследования	РДС	Врожденная пневмония	Достоверность различий, $p$
БАЛЖ	41,37 ± 27,8	87,19 ± 13,8	< 0,01
Сыворотка крови на 3–5-й день жизни	1,890 ± 0,27	4,28 ± 0,73	< 0,01
Сыворотка крови в 1-й месяц жизни	1,71 ± 0,24	1,24 ± 0,37	> 0,05

Таблица 2

**Концентрация БКК (в нг/мл) у глубоконедоношенных новорожденных с врожденной пневмонией в зависимости от массы тела при рождении ( $\bar{X} \pm m$ )**

Материал для исследования	ЭНМТ	ОНМТ
БАЛЖ	57,47 ± 16,2 ( $n = 20$ )	99,84 ± 22,43 ( $n = 24$ )
Сыворотка крови	3,41 ± 0,65 ( $n = 25$ )	4,5 ± 0,72 ( $n = 40$ )

признаков дыхательной недостаточности II–III степени уже с рождения или появлением их в течение первых 24–48 ч жизни. У детей, находившихся на механической ИВЛ, при санации трахеобронхиального дерева полученная мокрота имела слизисто-гнильный или гнильный характер. Параллельно с развитием дыхательной недостаточности у новорожденных этой группы нарастали клинические признаки интоксикации, воспалительные изменения в крови. Рентгенологически отмечалось усиление бронхососудистого рисунка и локальное понижение прозрачности легочных полей, но у 23 (35%) детей характерные изменения на рентгенограмме в первые 24–72 ч жизни не были обнаружены.

У большинства (92,6%) новорожденных с РДС наблюдали благоприятный исход – выздоровление, летальные исходы отсутствовали. Летальность в группе детей с врожденной пневмонией составила 15,4%. В исходе пневмонии у 12 (5,7%) детей развилась БЛД.

В результате исследования был установлен уровень БКК в БАЛЖ и сыворотке крови у глубоконедоношенных новорожденных с РДС и врожденной пневмонией.

Уровень БКК в БАЛЖ (табл. 1) у детей с врожденной пневмонией (87,19 ± 13,8 нг/мл) был значимо выше, чем у детей, имевших лишь признаки РДС (41,37 ± 27,8 нг/мл).

Это можно объяснить ростом пролиферативной активности клеток Клара и увеличением синтеза ими специфического противовоспалительного протеина в ответ на развитие воспаления в легочной ткани.

Уровень БКК в сыворотке крови у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией также был достоверно выше, чем у детей с РДС (см. табл. 1). Это объясняется более выраженным сочетанным (инфекционным и механическим в результате ИВЛ) повреждением альвеолярно-капиллярного барьера с повышением его порозности и выходом БКК в кровяное русло у новорожденных с врожденной пневмонией.

Оценка уровня БКК в зависимости от массы тела при рождении у детей с врожденной пневмонией (табл. 2) показала, что у родившихся с ЭНМТ содержание этого белка было в 1,7 раза ниже в лаважной жидкости (57,47 ± 16,2 нг/мл) и в 1,3 раза ниже в сыворотке крови (3,41 ± 0,65 нг/мл), чем у детей с ОНМТ (99,84 ± 22,43 и 4,5 ± 0,72 нг/мл соответственно) вследствие глубокой незрелости легких и невозможности синтеза необходимого количества этого протеина у пациентов с ЭНМТ.

К 1-му месяцу жизни детей, перенесших врожденную пневмонию, отмечалось значимое снижение уровня БКК в сыворотке крови (1,24 ± 0,37 нг/мл) по сравнению с исхо-

Таблица 3

**Концентрация БКК (в нг/мл) у глубоконедоношенных новорожденных с БЛД ( $\bar{X} \pm m$ )**

Материал для исследования	БЛД	Пневмония (выздоровление)	Достоверность различий, <i>p</i>
БАЛЖ	35,186 ± 11,731	107,387 ± 25,918	< 0,05
Сыворотка крови	1,704 ± 0,28	4,509 ± 0,855	< 0,01

дным ( $4,28 \pm 0,73$  нг/мл,  $p < 0,01$ ), что связано с постепенным морфофункциональным восстановлением альвеолярно-капиллярного барьера и элиминацией инфекционных агентов (см. табл. 1). У новорожденных с РДС существенную динамику содержания БКК в сыворотке крови к концу неонатального периода не наблюдали.

В исходе пневмонии у 12 (11,3%) новорожденных развилась БЛД. Следует отметить, что при рождении все эти дети имели ЭНМТ при рождении, а гестационный возраст составлял 26–27 нед. У этих детей содержание БКК в БАЛЖ и сыворотке крови было достоверно ниже, чем у детей, выздоровевших от пневмонии (табл. 3).

Это, вероятно, объясняется невозможностью у них синтеза БКК в количестве, необходимом для антиинфекционной защиты легких. Возможно, это связано с выраженным повреждением ткани легкого еще на антенатальном этапе развития плода в результате инфекции. Также нельзя исключить роль генетических факторов, приводящих к недостаточной продукции БКК клетками респираторного эпителия.

Низкое содержание БКК в лаважной жидкости обуславливает низкое его содержание и в сыворотке крови у детей с развившейся в последующем БЛД.

**Выводы.** 1. У глубоконедоношенных новорожденных с врожденной пневмонией в раннем неонатальном периоде содержание белка клеток Клара в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и сыворотке крови значимо выше, чем у детей с респираторным дистресс-синдромом.

2. Низкое содержание белка клеток Клара в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и сыворотке крови у недоношенных новорожденных с пневмонией было связано с последующим развитием бронхолегочной дисплазии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Овсянников Д. Ю. Бронхолегочная дисплазия: Учебно-метод. пособие к изучению курса «Детские болезни». – М., 2009.
3. Романова Л. К., Горячкина В. Л. // Арх. пат. – 1999. – Т. 61, № 2. – С. 20–27.
4. Bernard A. et al. // Lancet. – 1992. – Vol. 339. – P. 1620.
5. Herman C., Petrek M., Kolek V. et al. // Eur. Respir. J. – 2001. – Vol. 18. – P. 507–514.
6. Schrama A. J., Bernard A., Poorthuis B. J. et al. // Eur. J. Pediatr. – 2008. – Vol. 167, N 11. – P. 1305–1312.

Поступила 20.09.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.89-008.441.33-06:616.98:578.828.6.092:612.017.1.064]+616.36-002.2-022]-008.9-074

Г. В. Коршунов, Е. Н. Бычков, Л. А. Арсентьева, С. А. Серкова, В. Б. Бородулин

### БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ НАРКОМАНИЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ

ФГУ Саратовский НИИ травматологии и ортопедии, ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития РФ

*У лиц, больных наркоманией с присоединением вирусных инфекций (ВИЧ-инфекция, гепатиты), отмечено увеличение содержания общего и прямого билирубина, АЛТ, АсАТ и уменьшение содержания мочевины, что может свидетельствовать об органопатологических осложнениях в виде нарушения барьерных функций печени.*

**Ключевые слова:** наркомания, вирусные инфекции, биохимические показатели крови

*G.V. Korshunov, Ye.N. Bychkov, L.A. Arsenyeva, S.A. Serkova, V.B. Borodulin*

#### THE BLOOD BIOCHEMICAL INDICATORS IN DRUG ADDICTED PATIENTS WITH HIV-INFECTION AND VIRAL HEPATITIS

*The article demonstrates that in drug addicted patients joining of viral infections (HIV, hepatitis) results in increase of content of total and direct bilirubin, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase and in decrease of content of urea. These processes testify the development of organopathologic complications in the form of liver's barrier functions impairment.*

**Key words:** drug addiction, viral infection, blood biochemical indicators

Резкий рост количества наркоманов в РФ и высокая частота среди них ВИЧ-инфекции и гепатитов В и С делает актуальной проблему оценки у больных биохимических из-

менений крови [4]. При хронических гепатитах содержание альбумина в сыворотке крови длительное время остается нормальным и снижается в стадии печеночной недостаточности [2], нередко наблюдается умеренная гипогликемия. В остром периоде вирусного гепатита отмечены наиболее низкие уровни эфиров холестерина и снижение уровня общего холестерина, для некоторых форм гепатитов характерно увеличение содержания  $\beta$ -липопротеинов [2, 5].

Цель исследования – оценка изменений биохимических показателей у наркоманов в сочетании с вирусными инфекциями (ВИЧ-инфекция, гепатиты).

Для корреспонденции:

Арсентьева Любовь Анатольевна, врач, нач. Бюро суд.-мед. экспертизы

Адрес: 410071, Саратов, ул. Щелковичная, 177

Телефон: 56-12-49

E-mail: VVS2006@rambler.ru