

3. *Kemeny N.* The management of resectable and unresectable liver metastases from colorectal cancer // *Curr. Opin. Oncol.* — 2010. — Vol. 22, N 4. — P. 364-373.

4. *Leung E.Y., Roxburgh C.S., Leen E., Horgan P.G.* Combined resection and radiofrequency ablation for bilobar colorectal cancer liver metastases // *Hepatogastroenterology.* — 2010. — Vol. 57, N97. — P. 41-46.

5. *Mahmoud N., Bullard Dunn K.* Metastasectomy for stage IV colorectal cancer // *Colon Rectum.* — 2010. — Vol. 53, N 7. — P. 1080-1092.

6. *Pwint T.P., Midgley R., Kerr D.J.* Regional hepatic chemotherapies in the treatment of colorectal cancer metastases to the liver // *Semin. Oncol.* — 2010. — Vol. 37, N 2. — P. 149-1459.

**Информация об авторах:** 664035 г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, тел. (3952) 777-323 e-mail: vv.dvornichenko@gmail.com  
 Расулов Родион Исмагилович — д.м.н., профессор, Хаматов Рафаил Камильевич — аспирант кафедры онкологии,  
 Зубков Роман Александрович — к.м.н., врач-онколог, заведующий отделением,  
 Загайнов Александр Сергеевич — аспирант кафедры онкологии, Назарова Дарья Владимировна — врач-онколог

© ПАНЧЕНКО А.С., ГАЙМОЛЕНКО И.Н., ТИХОНЕНКО О.А., ИГНАТЬЕВА А.В. — 2013  
 УДК 616-053.31, 616.24

## БРОНХОЛЁГЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ: ПРИЧИНЫ ФОРМИРОВАНИЯ И МОРФОЛОГИЯ ЛЁГочНОЙ ТКАНИ

*Александра Сергеевна Панченко, Инесса Никандровна Гаймоленко,  
 Ольга Александровна Тихоненко, Анна Владимировна Игнатьева*

(Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра пропедевтики детских болезней, зав. — к.м.н., доц. А.С. Панченко, кафедра педиатрии, зав. — д.м.н., проф. И.Н. Гаймоленко)

**Резюме.** Проведен анализ 55 случаев смерти недоношенных детей за период с 2007 по 2010 годы. Изучены особенности течения антенатального периода, влияющие на рождение недоношенного ребенка. Определены ряд причин формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей в постнеонатальном периоде — это хроническая внутриутробная гипоксия плода, рождение в асфиксии, ранняя и длительная искусственная вентиляция легких. В группе детей с бронхолегочной дисплазией чаще диагностируются затяжное течение пневмонии, анемия и постнатальная гипотрофия, что может являться как причиной, так и следствием формирования хронического заболевания лёгких. Морфология лёгочной ткани у недоношенных детей характеризуется незрелостью лёгких, отеком, эмфиземой, утолщением межальвеолярных перегородок. Бронхолегочная дисплазия морфологически проявляется необратимыми изменениями легочной ткани в виде хронического воспаления и пневмофиброза.

**Ключевые слова:** новорожденный, бронхолегочная дисплазия.

## BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA: CAUSES OF FORMING AND MORPHOLOGY OF PULMONARY TISSUE

*A.S. Panchenko, I.N. Gaimolenko, O.A. Tikhonenko, A.B. Ignatieva  
 (Chita State Medical Academy, Russia)*

**Summary.** Fifty-nine protocols of post-mortem examinations of premature newborns, died during 2007 — 2010, were analyzed. Characteristics of the antenatal period, contributing to prematurity, were studied. Chronic intrauterine hypoxia, birth asphyxia, early and prolonged artificial lung ventilation are determined to be main causes of bronchopulmonary dysplasia in premature babies during the postnatal period. Prolonged pneumonia, anemia, and postnatal hypotrophy are diagnosed more often in babies with bronchopulmonary dysplasia. These pathologies are regarded both as causes and outcomes of chronic pulmonary disease development. Morphological characteristics of the pulmonary tissue in premature newborns are as follows: immaturity of lungs, edema, emphysema, interalveolar septum hypertrophy. Morphological manifestation of bronchopulmonary dysplasia is irreversible changes in the pulmonary tissue such as chronic pneumonia and pneumofibrosis.

**Key words:** newborn, bronchopulmonary dysplasia.

В условиях сложившейся неблагоприятной демографической ситуации и значительного ухудшения состояния здоровья женщины фертильного возраста, особую актуальность приобретает сохранение жизни и здоровья каждого родившегося ребенка. В последние годы отмечается увеличение количества детей, родившихся недоношенными. Частота рождения недоношенных детей в разных странах колеблется от 4 до 16% [1].

Развитие перинатальной медицины привело к значительному прогрессу в области интенсивной терапии среди недоношенных детей и позволило повысить выживаемость новорожденных с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении [1,3]. Маловесные дети являются группой высокого риска заболеваемости и смертности. Недоношенные дети часто имеют перинатальные поражения ЦНС (внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция), болезни легких (респираторный дистресс синдром, бронхолегочная дисплазия), нарушения слуха и зрения [1, 2, 4, 5].

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) является одним из частых заболеваний недоношенных детей, которое нередко является причиной инвалидизации и смерти

детей [5, 6, 9]. Течение БЛД у детей характеризуется наличием хронической дыхательной недостаточности, рецидивирующим бронхообструктивным синдромом, эпизоды которого рассматривают как обострение заболевания [7]. Неблагоприятные исходы у детей с БЛД связаны с развитием осложнений и рядом сопутствующих состояний, прежде всего со стороны центральной нервной системы (детский церебральный паралич, задержка психического развития), органов чувств (ретинопатия недоношенного), сердца (легочная гипертензия, хроническое легочное сердце) [6]. У этих детей часто регистрируются инфекционные заболевания и дефицитные состояния [8].

Современные исследования демонстрируют значительное снижение смертности у детей с БЛД (4,1% у детей первых трех месяцев жизни, 1,2-2,6% в грудном возрасте) [4, 12]. Наиболее распространенными причинами смерти детей с БЛД являются сердечно-легочная недостаточность вследствие легочного сердца и RSV-бронхиолита [5]. На основании морфологических и рентгенологических сопоставлений представлены стадии развития БЛД [10]. Отмечается чередование участков эмфиземы и фиброателектазов, что создает картину

«бульжной мостовой». Бронхообструктивный синдром у детей с БЛД обусловлен морфологическими изменениями в виде уменьшения диаметра бронхов, плоской метаплазией бронхиального эпителия, облитерирующего бронхолита, гипертрофии и гиперплазии гладкой мускулатуры бронхов и бронхов, перибронхиальной гиперпластической инфильтрацией, персистирующего интерстициального отека, интерстициального фиброза [10, 11].

Таким образом, с увеличением количества недоношенных детей возрастает проблема формирования хронических заболеваний легких, изучение которых актуально на современном этапе развития перинатальной медицины.

Целью настоящего исследования явилось определение наиболее значимых факторов риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей и характерных морфологических изменений легочной ткани при данной патологии.

### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 55 патологоанатомических протоколов умерших недоношенных детей в Забайкальском крае в период с 2007 по 2010 годы. Все недоношенные дети с гестационным возрастом (ГВ) 25-36 недель (в среднем  $30,15 \pm 2,4$  нед), с массой тела (МТ) при рождении от 930 до 2400 г (в среднем  $1515 \pm 407, 5$  г).

Дети разделены на 2 группы: 1-я группа (основная) — недоношенные дети, которые имели клинический и патологоанатомический диагноз — бронхолегочная дисплазия ( $n=23$ ). В данной группе ГВ детей составил в среднем  $29,5 \pm 2,6$  нед с колебаниями от 25 до 34 нед, МТ при рождении  $1386,08 \pm 364,1$  г. Критерием включения в 1-ю группу явились клиничко-рентгенологические данные бронхолегочной дисплазии и характерная патоморфологическая картина гистологического исследования легких. 2-я группа — недоношенные дети без бронхолегочной дисплазии ( $n=32$ ). Гестационный возраст детей в группе составил в среднем  $30,5 \pm 2,1$  нед, МТ —  $1608 \pm 417, 2$  г. Как в 1-ой так и во 2-ой группах детей преобладали мальчики: 14 (61%) и 22 (69%) соответственно. Таким образом, недоношенные дети 1-й и 2-й групп сопоставимы по гестационному сроку и массе тела при рождении, в обеих группах преобладали мальчики ( $p>0,05$ ).

Проведена оценка акушерско-гинекологического анамнеза матерей, течение интра-, неонатального и постнеонатального периодов. Дана характеристика морфологической картины легких недоношенных детей сравниваемых групп.

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации, принятой на 18-й Генеральной ассамблее Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association), Хельсинки, Финляндия, 1964 г.

Статическая обработка данных проведена с помощью программа MS Excel и «Statistica-6» с применением основных методов описательной статистики и непараметрических методов. Проводилось определение значений медианы (Me) основных сравниваемых параметров групп, различия между группами устанавливали с применением критерия Манна-Уитни, критерия хи-квадрат. При всех статистических расчетах критический уровень ошибки  $p$  принимался равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

При анализе течения беременности установлено, что в исследуемых группах с одинаковой частотой отмечено осложненное течение антенатального периода. Наиболее часто беременность протекала на фоне ОРВИ, течения урогенитальных инфекций, угрозы прерывания, гестационной анемии и хронической фетоплацентарной недостаточности (табл. 1). Отягощенный соматический и гинекологический анамнез матерей представленных групп способствовал неблагоприятному течению беременности, досрочному её разрешению и рождению недоношенного ребенка. Хроническая внутриутробная гипоксия плода чаще встречалась у детей 1 группы ( $\chi^2=8,654$ ,  $p<0,05$ ), что возможно является фактором риска формирования БЛД.

В группе недоношенных с БЛД преобладали дети с ОНМТ и ЭНМТ ( $p<0,05$ ), что согласуется с литературными данными о том, что чем ниже масса тела при рождении, тем выше частота формирования БЛД. Тяжесть состояния детей после рождения усугублялась наличием асфиксии. В группе детей с БЛД асфиксия встречалась у 22 недоношенных (95,6%), в группе сравнения у 22 младенцев (69,6 %) ( $\chi^2=3,613$ ,  $p<0,05$ ). У всех детей после рождения отмечались дыхательные нарушения и неврологическая симптоматика. С первых минут жизни у большинства детей обеих групп развилась клиника респираторного дистресс-синдрома. У 20 (86,9%) — в 1-й группе и у 22 (68,7%) детей группы сравнения ( $\chi^2=1,55$ ,  $p=0,213$ ).

Нарастание симптомов дыхательной недостаточности у недоношенных детей потребовало проведения искусственной вентиляции легких с момента рождения в 21 случае (91,3%) в 1-й группе и у 22 детей (68,7%) во 2-ой группе. При анализе сроков искусственной вентиляции легких в группе детей с БЛД заместительную респираторную поддержку недоношенные в среднем — 28,9 дней, в группе сравнения длительность вентиляции составила — 9,3 дня ( $p<0,05$ ).

В неонатальном периоде все дети имели сочетанную тяжелую патологию, которая оказывала неблагоприятное влияние на состоянии здоровья недоношенного ребенка (табл. 2). У детей 1-й группы наблюдалось поражение центральной нервной системы (вторичная постгеморрагическая гидроцефалия с атрофией головного мозга и развитием перивентрикулярной лейкома-

Таблица 1

Особенности течения беременности

Фактор	1-я группа (n= 23)		2-я группа (n=32)		Всего (n)	$\chi^2$
	Абс.	%	Абс.	%		
ОРВИ во время беременности	7	30,4	6	18,75	13	0,468
Урогенитальные инфекций	9	39,1	6	18,75	15	1,869
Угроза прерывания беременности на разных сроках гестации	6	26,08	11	34,2%	17	0,130
Гестационная анемия	6	26,08	11	34,3	17	0,130
Хроническая фетоплацентарная недостаточность (субкомпенсированная и декомпенсированная форма)	22	95,6	27	81,8	49	0,783
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	18	78,2	11	33,3	29	8,654*
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты тяжелой степени, прогрессирующая	3	13,04	4	12,5	7	0,123
Синдром задержки внутриутробного развития плода	3	13,04	1	3,12	4	0,758
Маловодие или многоводие	12	52,1	11	34,3	23	1,088
Гестоз	4	17,4	2	6,06	6	0,755

Примечание: статистическая значимость различий \*  $p<0,05$ .

Таблица 2

Структура сочетанной патологии у недоношенных детей

Диагноз	1-я группа (n= 23)		2-я группа (n= 32)		Всего (n)	χ <sup>2</sup>
	абс	%	абс	%		
Вторичная посгеморрагическая гидроцефалия, лейкомаляция	14	60,8	12	37,5	26	2,069
Внутриутробные инфекции, сепсис	11	47,8	13	40,6	24	0,065
Множественные пороки развития	9	39,1	10	31,2	19	0,102
Анемия недоношенного средней и тяжелой степени	19	82,6	11	34,3	30	11,324*
Постнатальная гипотрофия	8	34,7	1	3,1	9	7,623*
Затянувшаяся пневмония	16	69,5	1	3,1	17	24,637*

Примечание: статистическая значимость различий \* p&lt;0,05.

ляции) в 11 (47,8%) случаях. В данной группе детей диагностированы генерализованные внутриутробные или приобретенные инфекции, с развитием некротического энтероколита, длительной тяжелой пневмонией в 10 (43,4%) случаях. Множественные пороки развития легких, сердца, головного мозга отмечались у 3-х (13%) детей. Тяжесть состояния детей данной группы усугублялась развитием анемии средней и тяжелой степени у 19 (82,6%), сформировавшейся постнатальной гипотрофии 2-3 степени — у 8 детей (34,7%) и затяжным течением пневмонии у 16 детей (69,5%). В группе сравнения неонатальный период протекал на фоне тяжелого гипоксически-геморрагического поражения ЦНС в форме внутрижелудочного кровоизлияния 2-3 степени с последующей постгеморрагической гидроцефалией и развитием перивентрикулярной лейкомаляции у 12 детей (37,5%). Имело место течение внутриутробных или приобретенных инфекции (некротический энтероколит, пневмония, менингит, кардит) у 13 детей (40,6%). В данной группе детей тяжесть состояния осложнилась развитием анемии у 11 (34,3%), геморрагического синдрома — у 12 (37,5%) и острой почечной недостаточности — у 8 (25%) детей.

Таблица 3

Основной патологоанатомический диагноз умерших детей

Диагноз	Группа 1-я дети с БЛД (n=23)	Группа 2-я дети с БЛД (n=32)
Генерализованная внутриутробная инфекция	6 (26%)	9 (28%)
Поражение ЦНС (ВЖК 2-3 ст., посгеморрагическая гидроцефалия, перивентрикулярная лейкомаляция)	11 (48%)	13 (41%)
Респираторный дистресс-синдром	-	6 (19%)
Множественные врожденные anomalies развития	3 (13%)	2 (6%)
Некротический энтероколит 2-3 стадии	3 (13%)	2 (6%)

Таким образом, в исследуемых группах недоношенных детей отмечалась тяжелая сочетанная патология органов и систем, при этом анемия недоношенного, развитие постнатальной гипотрофии и затянувшееся течение пневмонии чаще встречалось у детей с БЛД (p<0,05). В связи с прогрессированием полиорганной недостаточности недоношенные дети сравнимых групп погибли на 1-м году жизни. Чаще всего причиной смерти недоношенных детей стали тяжелые поражения ЦНС, наличие генерализованных инфекций (табл. 3). Всем умершим детям проведено патологоанатомическое исследование органов и систем.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов А.Г., Ленюшкина А.А., Байбарина Е.Н. Особенности выхаживания новорожденных с экстремально низкой массой тела. Неонатология: национальное руководство. / Под ред. Н.Н. Володина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 709-730.
2. Богданова А.В., Старевская С.В., Попов С.Д. Хроническая обструктивная болезнь легких у детей. // Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей / Под ред. А.Н. Кокосова. — СПб.: СпецЛит, 2004. — С. 263-285.
3. Игнатова А.В., Гаймоленко И.Н., Панченко А.С. Бронхолегочная дисплазия: факторы риска формирования и диагностика // Забайкальский медицинский вестник. — 2012. — №2. — С. 42-46.
4. Козарезов С.Н. Клинико-патогенетические аспекты бронхолегочной дисплазии в стадии хронической болезни: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Минск, 2010. — 20 с.
5. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 2010. — 48 с.
6. Овсянников Д.Ю. Организация медицинской помощи детям с бронхолегочной дисплазией: проблемы и решения. // Вопросы практической педиатрии. — 2011. — Т.6. №4. — С. 37-45.
7. Юрова И.Ю., Поливалов А.В. Формирование бронхиальной астмы у детей, родившихся недоношенными, в зависимо-

сти от режимов респираторной поддержки в неонатальном периоде. // Российский педиатрический журнал. — 2011. — №6 — С. 23-26.

8. Allen J., Zwerdling R., Ehrenkranz R., et al. American Thoracic Society. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 168. — P. 356-396.

9. Bancalari E., Claure N., Sosenko I.R.S. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. // Semin. Neonatol. — 2003. — Vol. 8. — P. 63-71.

10. Yatzik G.V., Davydova I.V., Basargina M.A., et al. The

effect of postnatal surfactant therapy on lung fibrosis in children with Bronchopulmonary Dysplasia. // 4th Europediatrics. — М., 2009. — P. 110.

11. Northway W.H.Jr., Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. // N Engl J Med. — 1967. — Vol. 276. — P. 357-368.

12. Sunday M., Shan L., Subramaniam M. Immunomodulatory function of the diffuse neuroendocrine system: implications for bronchopulmonary dysplasia. // Endocrine Pathology, 2004. — V. 15. — P. 91-106.

**Информация об авторах:** Панченко Александра Сергеевна — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой, 672090, г. Чита, ул. Горького, 39-а, тел. (3022) 354324, факс (3022) 323058, e-mail: sashawomen@mail.ru; Гаймоленко Инесса Никандровна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой; Игнатъева Анна Владимировна — ассистент кафедры, e-mail: annai78@yandex.ru; Тихоненко Ольга Александровна — к.м.н., доцент кафедры.

© АГЕЕВА Е.С., САРАНЧИНА Ю.В., ИПТЫШЕВ В.М., ШТЫГАСHEVA O.B. — 2013

УДК 616:612.017.1-092

### РОЛЬ IL-2 И IL-4 В РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ *HELICOBACTER PYLORI*

Елизавета Сергеевна Агеева, Юлия Владимировна Саранчина, Виктор Михайлович Иптышев, Ольга Владимировна Штыгашева

(Хакасский государственный университет им. Н. Ф. Катанова, г. Абакан, Ректор — д.м.н., проф. О.В. Штыгашева, кафедра фундаментальной медицины и гигиены, зав. — к.м.н. Е.С. Агеева)

**Резюме.** При хроническом гастрите (ХГ) спонтанный апоптоз лимфоцитов был выше, чем при язвенной болезни (ЯБ) (24,3% (21,8-27,1) и 21,4% (19,4-23,6), соответственно,  $p < 0,05$ ). Интенсивность апоптоза при добавлении неспецифического индуктора — перекиси водорода — различалась. Апоптотический индекс был максимальным в контроле (79,1%) и минимальным при ЯБ (16,7%,  $p < 0,05$ ), при ХГ — 33,3%. Факторами, модулирующим апоптоз могут быть как соотношение, так и концентрация цитокинов. В отличие от IL-2, концентрация IL-4 в сыворотке крови была статистически значимо выше при ХГ и ЯБ, по сравнению с контролем.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь, хронический гастрит, лимфоциты, апоптоз, IL-2, IL-4.

### THE ROLE OF IL-2 AND IL-4 IN REGULATIONS OF APOPTOSIS OF BLOOD LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH *HELICOBACTER PYLORI*-INFECTION

E.S. Ageeva, Yu. V. Saranchina, V. M. Iptyshev, O. V. Shtygasheva  
(State University of Khakasia named after N. F. Katanov, Abakan, Russia)

**Summary.** The spontaneous apoptosis of lymphocytes was higher in the patients with chronic gastritis (CG) than in the patients with stomach ulcer (SU) (24,3 (21,8-27,1) and 21,4 (19,4-23,6) %, respectively,  $p < 0,05$ ). The intensity of apoptosis with nonspecific inductor — hydrogen peroxide — was different. The apoptotic index was maximum in the control (79,1%) and minimum in SU (16,7%,  $p < 0,05$ ). 33,3 % in the CG. The factors, modulating apoptosis can be ratio and concentration of cytokine. Unlike IL-2, concentration of IL-4 in serum of blood was statistically significantly higher in CG and SU, in comparison with control.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, gastric ulcer, chronic gastritis, lymphocytes, apoptosis, IL-2, IL-4.

*Helicobacter pylori* (HP) — наиболее часто встречающаяся инфекция, уровень ее распространенности в разных регионах России колеблется от 50 до 70-80 % [4]. Среди патогенетических механизмов важным является способность HP воздействовать на лимфоциты, тем самым модифицировать иммунный ответ макроорганизма. Несомненно, что роль цитокинов в развитии HP-ассоциированных заболеваний (язвенной болезни, хронического гастрита) весьма значительна и разнообразна. Это определяется плейотропностью эффектов цитокинов и заключается в регуляции пролиферации, дифференцировки и апоптотической гибели клеток.

При запуске специфического иммунитета в ответ на инфекционный агент продукция IL-2 активно увеличивается, развивается экспансия Т-лимфоцитов в очаг воспаления. Снижение IL-2 может свидетельствовать о развитии вторичной иммунологической недостаточности. Показано, что снижение количества цитотоксических лимфоцитов в ответ на HP коррелирует с низким уровнем продукции IL-2 лейкоцитами [15].

IL-4 является основным фактором в определении дифференцировки стимулированных антигеном наивных CD4<sup>+</sup>-Т-клеток в Th2 [2,12,14]. Продукция IL-4 Th2-клетками ведет к сильной клональной пролиферации и экспансии активированных В-клеток [7]. Показана взаимосвязь между концентрацией IL-4 и уровнем специфических IgG к HP в слизистой оболочке желудка [13]. При этом IL-4 также оказывает модулирующее действие на апоптоз лимфоцитов крови [3].

В связи с этим определенным интерес представляет изучение закономерностей функционирования иммунной системы в условиях хронической инфекции HP и возможного модулирующего влияния на апоптоз иммунорегуляторных цитокинов.

Целью исследования являлась оценка взаимосвязи между концентрацией IL-2 и IL-4 в сыворотке крови и апоптозом лимфоцитов крови у больных язвенной болезнью и хроническим гастритом, в условиях хронической инфекции HP.