

Биомаркеры, функция внешнего дыхания и клиническое течение бронхолегочной дисплазии

Е.А. Жданович, Е.Г. Фурман, И.А. Карпова, С.Б. Палкин

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера Минздрава РФ;
ГБУЗ ПК «Пермская краевая детская клиническая больница»

Bronchopulmonary dysplasia: Biomarkers, lung function, and clinical course

E.A. Zhdanovich, E.G. Furman, I.A. Karpova, S.B. Palkin

Acad. E. A. Wagner Perm State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
Perm Territorial Children's Clinical Hospital

Исследовано состояние сопротивления дыхательных путей с ответом на бронхолитик и динамику уровня провоспалительного (ИЛ-1 β), противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов и непрямого маркера фиброза — металлопротеиназы 3 (MMP3) для уточнения их роли в иммунопатогенезе и течении бронхолегочной дисплазии.

Обследованы 15 здоровых доношенных детей в возрасте от 3 до 20 мес и 39 недоношенных детей (основная группа) с бронхолегочной дисплазией. Дети основной группы были разделены на три подгруппы: 1-я подгруппа — 11 детей с постконцептуальным возрастом до 55 нед, 2-я — 11 детей с постконцептуальным возрастом 55–75 нед, 3-я — 17 детей с постконцептуальным возрастом 76–141 нед. Изучено сопротивление дыхательных путей и ответа на бронхолитик методом Rint, определена сатурация кислорода, наличие респираторно-синцитиального вируса в назальном секрете. Методом иммуноферментного анализа определен уровень ИЛ-1 β , -4, -10 и MMP3 в крови. Выявлено, что у детей 1-й подгруппы чаще встречается повышенный показатель ИЛ-10, а у детей 2-й подгруппы — повышенный показатель MMP3 в сравнении с группой здоровых детей. Причем повышение уровня ИЛ-10 в 10 раз и более у детей 3-й (старшей) подгруппы является прогностически неблагоприятным критерием. У детей 1-й и 2-й подгрупп отмечается повышение Rint и выраженность ответа на бронхолитик, что свидетельствует о нарушении функции внешнего дыхания. Выводы. По мере роста ребенка снижается частота обострений, степень выраженности ответа на бронхолитик, повышаются показатели сатурации, но доля детей с повышенной реактивностью остается высокой и не достигает показателей у здоровых. Иммунологическая неоднородность и «мозаичность» изменений уровня биомаркеров при бронхолегочной дисплазии отражает возможное существование различных воспалительных фенотипов при данном заболевании.

Ключевые слова: дети, недоношенные, бронхолегочная дисплазия, интерлейкины, металлопротеиназа 3, сопротивление дыхательных путей, течение заболевания.

The paper presents an investigation of airway resistance with bronchodilator response and time course of changes in the levels of pro-inflammatory (IL-1 β) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines and the indirect marker of fibrosis — matrix metalloproteinase 3 (MMP3) in order to specify their role in the immunopathogenesis and course of bronchopulmonary dysplasia.

15 healthy full-term infants aged 3 to 20 months and 39 premature infants (a study group) with bronchopulmonary dysplasia were examined. The infants of the study group were divided into 3 subgroups: 1) 11 babies of less than 55 weeks postconceptual age; 2) 11 infants of 55–75 weeks postconceptual age; 3) 17 ones of 76–141 weeks conceptual age. Airway resistance and bronchodilator response were investigated using the Rint method; oxygen saturation and the presence of RS virus in nasal secretions were determined. An enzyme immunoassay was used to estimate the blood levels of IL-1 β , IL-4, IL-10, and MMP3. It was ascertained that the increased level of IL-10 were more common in Subgroup 1 and that of MMP3 in Subgroup 2 as compared to the group of healthy infants. As this takes place, a 10-fold and more increase in IL-10 levels in the infants from Group 3 (the old group) is a poor prognostic factor. The infants in Subgroups 1 and 2 showed higher Rint and more marked bronchodilator response, suggesting respiratory failure. Conclusions. As the infant grows, there are decreases in the frequency of exacerbations and in the magnitude of bronchodilator response and an increase in saturation, but the proportion of infants with greater responsiveness remains high and fails to reach the values observed in healthy babies. Immunological heterogeneity and mosaicism of changes in the levels of biomarkers of bronchopulmonary dysplasia suggest that there may be different inflammatory phenotypes in this disease.

Keywords: infants, premature infants, bronchopulmonary dysplasia, interleukins, metalloproteinase 3, airway resistance, course of disease.

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 4:70–76

DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-70-76

Адрес для корреспонденции: Жданович Елена Анатольевна — аспирант кафедры факультетской педиатрии Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера

Фурман Евгений Григорьевич — д.м.н., проф., проректор по науке, зав. той же кафедрой

614000 Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Карпова Ирина Анатольевна — зав. отд. пульмонологии Пермской краевой детской клинической больницы

Палкин Сергей Борисович — зав. отд. реанимации и неотложной терапии той же больницы

614066 Пермь, ул. Баумана, д. 17 А

В основе развития такого многофакторного заболевания, как бронхолегочная дисплазия, лежит морфологическая и физиологическая незрелость легких преждевременно рожденных детей в виде глубокой незавершенности процессов альвеологенеза и ангиогенеза [1]. Сопутствующая патология со стороны других систем и органов, гипоксия, внутриутробные инфекции, дефицит сурфактанта в совокупности с реанимационными мероприятиями и респираторной поддержкой приводят к прогрессированию воспалительного процесса и задержке развития легких. При рассмотрении воспаления как результата

взаимодействия огромного числа иммунокомпетентных и антигенпредставляющих клеток друг с другом контактно или с помощью различных медиаторов (цитокинов и хемокинов) особую значимость приобретает соотношение между уровнем различных цитокинов в разные стадии воспаления [2].

В настоящее время известны сотни цитокинов, причем выделяют провоспалительные: интерлейкины (ИЛ) -1 α , -1 β , -6, фактор некроза опухоли α (ФНО α), и противовоспалительные (ИЛ-4, -10 и -13). Преобладающая форма у человека — ИЛ-1 β как участвует в специфическом иммунном реагировании, так и является одним из основных медиаторов, формирующих местный воспалительный ответ. Важная роль ИЛ-1 состоит в том, что он инициирует активацию Т-хелперов, которые с помощью ИЛ-2, -4, -5, -6 сигнализируют В-лимфоцитам о начале синтеза антител [3]. Противовоспалительный ИЛ-4 блокирует спонтанную и индуцированную продукцию провоспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами, является ключевым цитокином в развитии аллергического воспаления. Он переключает В-лимфоциты на синтез иммуноглобулина Е, активирует молекулы клеточной адгезии в эндотелии сосудов, что приводит к миграции Т-лимфоцитов, моноцитов, базофилов и эозинофилов в очаг воспаления, а также способствует дифференцировке Th2-лимфоцитов [3]. В свою очередь, ИЛ-10, синтезируемый моноцитами, Т- и В-лимфоцитами, способен подавлять продукцию провоспалительных цитокинов путем стимуляции синтеза ИЛ-1Ra (антагонист рецептора ИЛ-1) [4].

Примечательно, что при сепсисе у взрослых больных, по мнению некоторых авторов, более информативным считается соотношение ИЛ-10/ФНО α ; при увеличении этого соотношения нарастает тяжесть состояния, развивается полиорганная недостаточность и наступает летальный исход [5]. Рядом авторов выявлено, что увеличение в крови концентрации ИЛ-6, 8, 10 связано с развитием бронхолегочной дисплазии [6–10].

Под влиянием цитокинов многие клетки, включая фибробласты, макрофаги, гладкомышечные клетки сосудистой стенки, нейтрофилы, являются источниками металлопротеиназ (ММР). По мнению ряда авторов, провоспалительные цитокины ИЛ-1, -6, и ФНО α регулируют выработку металлопротеиназ как в культивированных клетках, так и в естественных условиях [11]. ИЛ-1 вызывает спонтанную избыточную экспрессию ММР9 и ММР12, с помощью которых происходит разрушение эластических волокон в альвеолярных перегородках и в участках фиброза мелких дыхательных путей, тем самым вызывая патологические изменения, сходные с эмфиземой [11].

Металлопротеиназы представляют собой семейство, состоящее из 26 цинк- и кальцийзависимых эндопептидаз, потенциальными мишенями которых являются все структурные белки внеклеточного

матрикса, молекулы клеточной адгезии, факторы роста, цитокины, хемокины. Они играют важную роль во многих нормальных физиологических процессах, таких как эмбриональное развитие, морфогенез, репродукция и ремоделирование тканей [12].

Известно, что лишь некоторые члены семейства металлопротеиназ (ММР2 и ММР14) находятся в пределах легочной ткани в обычных условиях, многие из них (ММР7, ММР8, ММР9, ММР12) активируются только во время острых и обострений хронических заболеваний легких. Так, в развивающихся легких мышей, отсутствуют определяемые концентрации ММР3, ММР9, ММР10, TIMP1 (тканевый ингибитор матриксных протеиназ 1) [12].

ММР3, также называемая стромелизином-1, катализирует деградацию многих компонентов соединительной ткани, включая протеогликаны, линк-белок, коллаген типов II, IV, IX и XI, ламинин и фибронектин. ММР3 может также влиять на деградацию экстрацеллюлярного матрикса через активацию проколлагеназы-1. Считают, что ММР3 играет важную роль в естественных процессах тканевого ремоделирования и в патологических процессах [13]. Анализ протеома альвеолярной жидкости позволил выявить фрагменты ММР3 и установить корреляцию с бронхолегочной дисплазией [14].

Таким образом, поддерживаемое хроническое воспаление легочной ткани при бронхолегочной дисплазии, а также недоразвитие альвеол и сосудистого русла приводит к активному синтезу огромного числа биомолекул. Причем даже у генетически сходных индивидов «биомолекулярный профиль» различен в онтогенезе (о чем могут свидетельствовать разные варианты морфогенеза легких близнецов [15]) и может влиять на дальнейшее течение и исходы бронхолегочной дисплазии. Это послужило толчком к поиску возможных корреляций между клиническими вариантами течения бронхолегочной дисплазии, функцией внешнего дыхания и некоторыми сигнальными молекулами — биомаркерами, обеспечивающими воспаление и фиброзирование. Возможно, предложенный комплекс биомаркеров сможет помочь в оценке течения бронхолегочной дисплазии.

Для выявления возможных корреляций между иммунологическими показателями и функцией внешнего дыхания мы выбрали методику измерения сопротивления дыхательных путей методом Rint, достаточно информативную и не требующую дорогостоящего оборудования, а также кооперации с пациентом [16].

Цель исследования: сопоставить перинатальные факторы, сопротивление дыхательных путей с ответом на бронхолитик и динамикой уровня провоспалительного (ИЛ-1 β), противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов и непрямого маркера фиброза — ММР3 для уточнения их роли в иммунопатогенезе и течении бронхолегочной дисплазии.

Характеристика детей и методы исследования

Дизайн работы был основан на проведении одно-моментного поперечного исследования у 15 здоровых доношенных детей в возрасте от 3 до 20 мес (группа сравнения) и у 39 преждевременно рожденных детей с установленным диагнозом бронхолегочной дисплазии разной степени тяжести в период обострения и ремиссии (основная группа).

Все здоровые доношенные дети были обследованы в период, сопоставимый в онтогенезе с периодом обследования недоношенных детей (52–126 нед жизни). Изучение анамнеза и объективный осмотр подтвердили отсутствие у детей группы сравнения аллергических (кожных и респираторных) и других хронических заболеваний, пороков развития со стороны сердечной и бронхолегочной систем.

Все дети с бронхолегочной дисплазией имели на момент исследования постконцептуальный возраст от 41 до 124 нед жизни. Форма и степень тяжести заболевания каждого из обследуемых пациентов были определены согласно критериям, представленным в Национальном руководстве по бронхолегочной дисплазии [17]. Срок гестации обследованных детей — от 23 до 34 нед, масса тела при рождении — от 640 до 2600 г (средняя $1128,4 \pm 407,7$ г), мальчики составили 58,5%, девочки — 41,5%. Половина (51%) из обследованных детей имели экстремально низкую массу тела (<1000 г).

Все дети основной группы были разделены на три подгруппы: 1-ю подгруппу составили 11 детей с постконцептуальным возрастом на момент обследования до 55 нед; 2-ю подгруппу — 11 детей с постконцептуальным возрастом от 55 до 75 нед; 3-ю подгруппу — 17 детей с постконцептуальным возрастом от 76 до 141 нед.

Исследование проводилось в 2014–2015 гг. на базе соматического, пульмонологического отделений и отделения реанимации и неотложной терапии Пермской краевой детской клинической больницы. Согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, всем родителям и опекунам было предоставлено и ими подписано информированное согласие на обследование ребенка, одобренное локальным этическим комитетом при ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера», протокол № 3 от 25.09.14.

Критерии исключения: бронхолегочная дисплазия доношенных, недоношенные дети без бронхолегочной дисплазии, а также преждевременно родившиеся дети с грубыми пороками развития сердечно-сосудистой системы и трахеобронхиального дерева.

В ходе обследования пациентов были заполнены анкеты со слов родителей, проанализированы амбулаторные карты, истории болезни, изучены жалобы, анамнез жизни и заболевания. Проведен физикальный осмотр с изучением сопротивления дыхательных путей и ответа на бронхолитик методом Rint,

определен уровень сатурации кислорода (SaO_2). Определение уровня интерлейкинов в плазме: ИЛ-1 β , -4, -10 и сывороточного биомаркера MMP3 составило отдельный комплекс обследования.

Уровень ИЛ-1 β , -4, -10 определяли с помощью тест-систем производства ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» (Россия, Новосибирск) методом иммуноферментного анализа. Для количественного определения уровня MMP3 использовали диагностический набор «Human MMP3 ELISA» (Invitrogen Corporation, США, Калифорния). Антиген респираторно-синцитиального (РС) вируса в назальном секрете выявили иммунохроматографическим экспресс-методом «Vegal» (Франция).

Исследование сопротивления дыхательных путей проводилось техникой прерывания (Rint) на устройстве «MicroRint» (MicroMedical, Великобритания) в исходном состоянии и после пробы с бронхолитиком. Результат теста Rint — baseline resistance (кПа/л/с) — давление в момент кратковременного перекрытия воздухоносных путей клапаном датчика. Для расчета должноствующего Rint использовали формулу: $1,275 - 0,006 \cdot \text{рост (см)}$ и рассчитывали процент от должноствующего. Норма показателя Rint составляла до 101%. Пробу с бронхолитиком (беродуалом) считали положительной при снижении baseline resistance более чем на 12% от исходного (по аналогии со спирографией). Оценивали пробу через 20 мин при повторном проведении Rint.

Статистическая обработка данных проводилась методами описательной статистики и корреляционного анализа с помощью пакета программ Statistica 10 и была выражена в случае нормального распределения признака в виде средней арифметической и ее стандартного отклонения ($M \pm SD$). Проверка параметров на нормальность осуществлялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. В случаях ненормального распределения данные представляли в виде медианы, 10–90% квартиля; для выявления статистической значимости различий использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена (r). Определение различий между качественными признаками проводили с использованием критерия Мак-Немара (McNemar). При всех статистических расчетах критический уровень ошибки p принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Включенные в исследования пациенты были сопоставимы по сроку гестации, массе тела при рождении. РС-вирусная инфекция отмечалась у детей с бронхолегочной дисплазией до 75 нед постконцептуального возраста. По мере увеличения возраста уменьшалась частота обострений бронхолегочной дисплазии, потребность в ингаляционных стероидах и возрастал показатель сатурации кислорода (табл. 1).

Таблица 1. Результаты обследования детей с бронхолегочной дисплазией (БЛД) в зависимости от постконцептуального возраста (ПКВ)

Показатель	1-я подгруппа, ПКВ<55 нед, (n=11)	2-я подгруппа, ПКВ 55–75 нед, (n=11)	3-я подгруппа, ПКВ≥76 нед, (n=17)	Медианный тест для независимых групп / McNemar (для долей)
Гестационный возраст, нед (M±σ)	27,9±3,6	27,0±2,3	28,0±2,5	p=0,2
Масса при рождении, г (M±σ)	1080±421	991±264	1255±478	p=0,5
SaO ₂ на момент обследования, % (M±σ)	94±3,1	95,7±1,95	97,2±1,3	p=0,01*
Доля детей, получивших сурфактант, %	54	36	70,6	p ₁₋₂ =1,0 p ₂₋₃ =0,2 p ₁₋₃ =0,1
Доля детей с «классической» формой БЛД, %	73	73	29,4	p ₁₋₂ =0,2 p ₂₋₃ =0,5 p ₁₋₃ =0,5
Доля детей БЛД тяжелой степени тяжести, %	73	54	17,6	p ₁₋₂ =0,6 p ₂₋₃ =0,1 p ₁₋₃ =0,3
Доля детей в период обострения БЛД, %	91	55	17,6	p ₁₋₂ =0,06 p ₂₋₃ =0,04*
Доля пациентов с РС-вирусной инфекцией, %	18	18	0	p ₁₋₂ =0,07 p ₂₋₃ =0,001*
Доля детей, получавших ингаляционную терапию будесонидом, %	100	64	35	p ₁₋₂ =0,1 p ₂₋₃ =0,5 p ₁₋₃ =0,04*
Средняя суточная дозировка по будесониду, г	0,77±0,2	0,75±0,25	0,5±0	

Примечание. * — p<0,05.

Результаты определения в плазме крови концентрации ИЛ-1β, -4, -10 и ММР-3 представлены в табл. 2. Достоверных различий по медианному тесту среди множества независимых групп для вышеперечисленных биомаркеров мы не получили. Согласно результатам отмечена значительная доля повышенных показателей ИЛ-10 в 1-й и 3-й подгруппах, уровня ММР3 во 2-й и 3-й подгруппах в сравнении с группой здоровых детей. Доля повышенных результатов была достоверно выше в целом в группе детей с бронхолегочной дисплазией

(25%) по отношению к здоровым (7,7%) для ИЛ-10 (p=0,0012) и для ММР-3 (27% против 15%; p=0,0001). За повышенный результат принималось значение более 90-го перцентиля в группе здоровых детей. Это может указывать на иммунологическую неоднородность бронхолегочной дисплазии и на «мозаичность» изменений уровня ИЛ-10 и ММР-3.

Данные, полученные при исследовании сопротивления дыхательных путей (Rint) и пробы с бронхолитиком (Rint Post), представлены в табл. 3. Rint был результативно проведен у разной доли детей

Таблица 2. Показатели интерлейкинов и ММР3 у детей с бронхолегочной дисплазией и группы сравнения (M±σ, Me [10;90])

Показатель	1-я подгруппа (n=11)	2-я подгруппа (n=11)	3-я подгруппа (n=17)	Практически здоровые дети (n=15)	Медианный тест среди множества независимых групп
ИЛ-1β, пг/мл	0,4±0,9 0 [0;1,9]	0,4±0,5 0,2 [0;1,1]	0,6±0,8 0 [0;2,1]	4,9±7,3 1,4 [0;21,9]	p=0,2
ИЛ-4, пг/мл	0,6±0,7 0,4 [0;1,7]	2,1±4,6 0,4 [0;13,5]	0,3±0,3 0,4 [0;0,7]	2,8±4,6 0 [0;13,6]	p=0,9
ИЛ-10, пг/мл	33,5±78,6 5,7 [0;211,6]	6,5±6,2 6,1 [0;15,9]	75,3±218,3 6,6 [0;102]	13,9±1,0 12,6 [2,9;26,5]	p=0,6
ММР3, нг/мл	7,6±6,0 4,5 [2,2;16,3]	29,9±61,7 3,7 [1,2;123,3]	13,0±22,2 2,9 [1,2;46,8]	6,9±4,4 5,9 [2,2;13,2]	p=0,2

Таблица 3. Показатели сопротивления дыхательных путей методом Rint у детей с бронхолегочной дисплазией и группы сравнения ($M \pm \sigma$, Me [10;90])

Показатель	1-я подгруппа (n=11)	2-я подгруппа (n=11)	3-я подгруппа (n=17)	Практически здоровые дети (n=15)
Rint, кПа/л/с	1,1 $\pm$ 0,5 0,9 [0,6;11,8]	1,2 $\pm$ 0,4 1,3 [0,6;1,65]	0,89 $\pm$ 0,4 0,75 [0,6;1,6]	0,8 $\pm$ 0,4 0,8 [0,45;1,1]
Rint, %	146 $\pm$ 64,5* 154 [61;237]	136,1 $\pm$ 44,3** 139,5 [68;180]	111,6 $\pm$ 45,7 93 [73;192]	91 $\pm$ 39,7 94 [53;136]
Rint Post, кПа/л/с	0,7 $\pm$ 0,3 0,6 [0,35;1,1]	0,8 $\pm$ 0,3 0,7 [0,6;1,3]	0,93 $\pm$ 0,35 0,9 [0,4;1,5]	0,95 $\pm$ 0,4 0,9 [0,4;1,3]
Rint Post, %	-26,3 $\pm$ 54,4 -35,5 [-75;48]	-13,2 $\pm$ 51 -25 [-59;81]	-10,7 $\pm$ 32,9 -17 [-63;32]	32 $\pm$ 53 43,5 [-18;88]

Примечание. * — $p=0,042$ (1-я подгруппа и здоровые); ** — $p=0,023$ (2-я подгруппа и здоровые).

в обследованных подгруппах: в 1-й подгруппе у 73%, во 2-й у 64% и в 3-й у 60%, что было связано с NSPAP (система подачи постоянного положительного носового давления; Nasal Continuous Positive Airway Pressure), наличием сопутствующей тяжелой неврологической симптоматики, криком, плачем, задержкой дыхания — данные таких тестов не учитывались при анализе.

Сопротивление дыхательных путей у детей с бронхолегочной дисплазией (Rint%) было достоверно выше в первых двух подгруппах по сравнению со здоровыми детьми. Между значениями Rint% у здоровых и детей 3-й подгруппы достоверной разницы не отмечено ($p=0,25$). В то же время Rint Post% (U-test, $p=0,046$) был ниже у детей 3-й подгруппы в сравнении со здоровыми (рис. 1).

Таким образом, чем меньше постконцептуальный возраст ребенка, тем выше показатели сопротивления (Rint%). С возрастом снижается количество обострений заболевания и у детей с бронхолегочной дисплазией снижается сопротивление дыхательных путей и уменьшается выраженность бронхолегочного ответа (с -35,5, до -17%), однако не достигает уровень, свойственный здоровым детям.

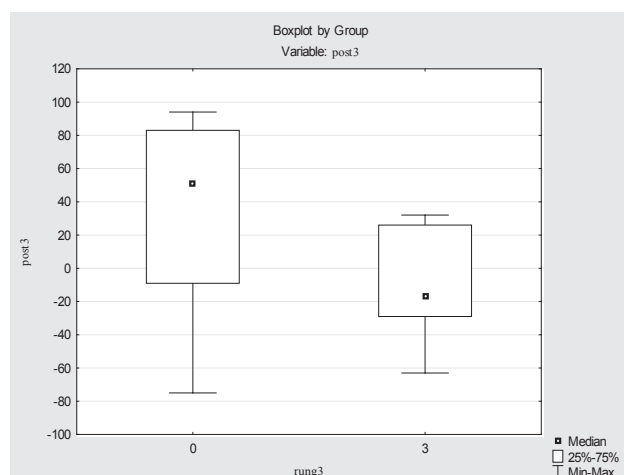


Рис. 1. Значения Rint Post% в группе здоровых и детей 3-й подгруппы.

Доля повышенных значений Rint и положительного ответа на бронхолитик (Post) в разных подгруппах представлена на рис. 2 и 3 соответственно.

В целом по всей группе детей с бронхолегочной дисплазией была установлена корреляция по Спирмену ($r=0,66$; $p<0,05$) между уровнем ИЛ-1 β и показателем Rint Post в виде прямой связи, а также между SaO_2 и постконцептуальным возрастом ($r=0,46$; $p<0,05$). То есть, чем выше уровень провоспалительного маркера, тем выше уровень Post, который указывает на обратимость обструкции. С увеличением постконцептуального возраста показатели сатурации

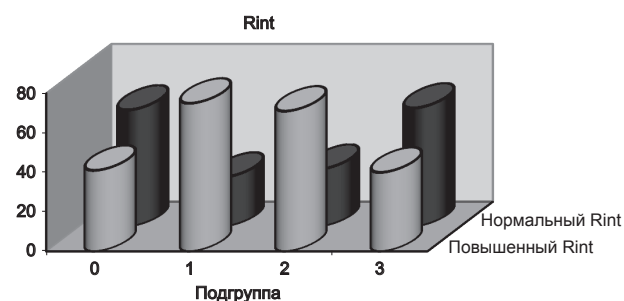


Рис. 2. Доля повышенных значений Rint у детей с бронхолегочной дисплазией в разных подгруппах.

0 — здоровые дети; 1, 2, 3 — номер подгруппы.

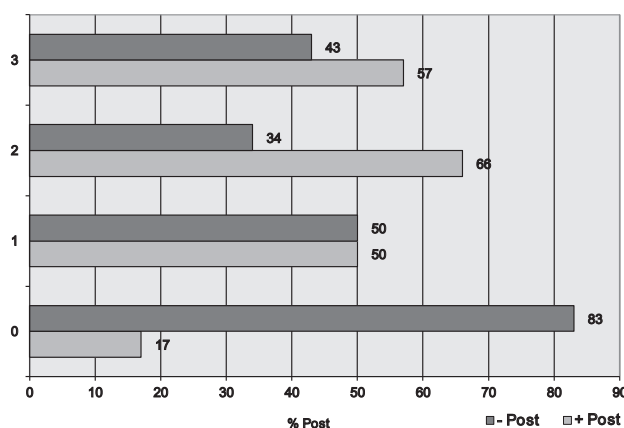


Рис. 3. Доля положительных (+) и отрицательных (-) значений пробы с бронхолитиком (Rint Post) у детей с бронхолегочной дисплазией в разных подгруппах.

возрастают, что объясняется компенсаторными механизмами и ростом легочной ткани в целом.

У детей 1-й подгруппы выявлена корреляция между постконцептуальным возрастом и уровнем MMP3 ($r=0,86$; $p<0,05$) и между SaO_2 и уровнем ИЛ-4 ($r=0,95$; $p<0,05$). Это подтверждают данные литературы о том, что пик продукции MMP3 приходится на первые 3–6 мес жизни [18]. Полученные результаты могут косвенно свидетельствовать об инициации процессов фиброобразования легочной ткани.

Во 2-й подгруппе определена отрицательная корреляция между уровнем ИЛ-10 и Rint% ($r=-0,78$; $p<0,05$) и Rint (абсолютные значения и %) и постконцептуальным возрастом $r=-0,8$; $p<0,05$ и $r=-0,9$; $p<0,05$ соответственно) Это можно объяснить тем, что по мере роста ребенка растут проводящие дыхательные пути, их диаметр, таким образом сопротивление дыхательных путей снижается.

В 3-й подгруппе выявлена прямая взаимосвязь между гестационным возрастом и уровнем ИЛ-1 β ($r=0,8$; $p<0,05$) и обратная — между SaO_2 и показателем Post ($r=-0,8$; $p<0,05$).

Наше исследование подтверждает данные литературы о том, что максимальный подъем уровня ИЛ-10 предсказывает у больных высокий риск летального исхода. Так, у 2 детей из 3-й подгруппы, находившихся на NSPAR, в последующем переведенных на искусственную вентиляцию легких и имевших летальный исход, значение ИЛ-10 составило 795 и 211 пг/мл (у детей группы сравнения $M\pm\sigma$ $13,9\pm1,0$ пг/мл).

Заключение

Таким образом, по мере увеличения постконцептуального возраста уменьшается частота встречаемости РС-вирусной инфекции, потребность

в ингаляционных кортикостероидах и увеличивает-ся показатель SaO_2 , что может отражать процесс созревания легких и эффективность проводимой терапии.

У детей с бронхолегочной дисплазией отмечается неоднородность уровня ИЛ-10 и MMP3 с преобладанием доли повышенных значений по этим маркерам. У детей 1-й подгруппы чаще встречается повышенный показатель ИЛ-10 (маркер иммунной «корректировки»), а у детей 2-й подгруппы — повышенный показатель MMP3 (непрямой маркер «фиброза»). Причем 10-кратное и более повышение уровня ИЛ-10 у детей в старшем возрасте (3-я подгруппа) является прогностически неблагоприятным критерием течения бронхолегочной дисплазии. Уровень ИЛ-1 β может косвенно отражать степень выраженности воспалительных изменений в легочной ткани и коррелировать со способностью к гиперреактивности бронхов. Это свидетельствует о том, что иммунологическая неоднородность и «мозаичность» изменений уровня биомаркеров при бронхолегочной дисплазии отражают возможное одновременное существование различных воспалительных фенотипов при данном заболевании.

У детей с бронхолегочной дисплазией в 1-й и 2-й подгруппах (по возрасту их можно сопоставить с доношенными детьми до 4 и 9 мес жизни соответственно) отмечается повышение Rint и выраженность ответа на бронхолитик, что свидетельствует о нарушении функции внешнего дыхания. По мере роста ребенка снижается степень выраженности ответа на бронхолитик, повышаются показатели сатурации, но доля детей с повышенной реактивностью остается высокой и не достигает показателей у здоровых.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Chess P.R., D'Angio C.T., Pryhuber G.S. et al. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006; 30: 4: 171–178.
2. Mosca F., Colnaghi M., Fumagalli M. BPD: old and new problems. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 1: 80–82.
3. Батман Ю.А., Натрус Л.В., Павлюченко В.В. и др. Изучение патогенетических механизмов формирования иммунного ответа у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией. *Медико-социальные проблемы семьи* 2013; 18: 2: 73–80. (Batman Ju.A., Natrus L.V., Pavljuchenko V.V. et al. Study of pathogenetic mechanisms of immunological response in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Mediko-sotsial'nye problemy sem'i* 2013; 18: 2: 73–80.)
4. Павлов К.А., Дубова Е.А., Мишинёв О.Д. и др. Медиаторные взаимодействия при остром респираторном дистресс-синдроме. *Общая реаниматология* 2007; 3: 5–6: 208–212. (Pavlov K.A., Dubova Ye.A., Mishnyov O.D. et al. Mediator interactions in acute Respiratory Distress Syndrome. *Obshchaya reanimatologiya* 2007; 3: 5–6: 208–212.)
5. Железникова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций. *Цитокины и воспаление* 2009; 8: 1: 10–17. (Zheleznikova G.F. Cytokines as predictors of the course and outcome of infections. *TSitokiny i vospalenie* 2009; 8: 1: 10–17.)
6. Bhandari A., Bhandari V. Biomarkers in Bronchopulmonary Dysplasia. *Paediatric Respiratory Reviews* 2013; 14: 3: 173–179.
7. Ambalavanan N., Carlo W.A., D'Angio C.T. et al. Cytokines associated with bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009; 123: 4: 1132–1141.
8. Koksai N., Kayik B., Cetinkaya M. et al. Value of serum and bronchoalveolar fluid lavage pro- and anti-inflammatory cytokine levels for predicting bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Eur Cytokine Netw* 2012; 23: 2: 29–35.
9. Лебедева О.В. Факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. *Педиатр фармакол* 2014; 11: 3: 37–42. (Lebedeva O.V. Risk factors of bronchopulmonary dysplasia in infants with very low and extremely low body weight at birth. *Pediatr farmakol* 2014; 11: 3: 37–42.)
10. Панченко А.С., Гаймоленко И.Н., Игнатьева А.В. Бронхолегочная дисплазия у детей: факторы риска и иммуно-

- биохимические маркеры. Пульмонология 2015; 1: 86–92. (Panchenko A.S., Gaymolenko I.N., Ignateva A.V. Bronchopulmonary dysplasia in children: risk factors, immunological and biochemical markers. Pul'monologiya 2015; 1: 86–92.)
11. Greenlee K.J., Werb Z., Kheradmand F. Matrix Metalloproteinases in Lung: Multiple, Multifarious, and Multifaceted. *Physiol Rev* 2007; 87: 69–98.
12. Piesiak P., Kraus-Filarska M., Kosacka M. et al. The Role of Metalloproteinases in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Adv Clin Exp Med* 2009; 18: 3: 303–309.
13. Турна А.А., Тогузов Р.Т. Матриксные металлопротеиназы и сердечно-сосудистые заболевания. Артериальная гипертензия 2009; 15: 5: 532–538. (Turna A.A., Toguzov R.T. Matrix metalloproteinases and cardiovascular diseases. Arterial'naya gipertenziya 2009; 15: 5: 532–538.)
14. Vento G., Tirone Ch., Lulli P. et al. Bronchoalveolar lavage fluid peptidomics suggests a possible matrix metalloproteinase-3 role in bronchopulmonary dysplasia. *Intensive Care Medicine* 2009; 35: 12: 2115–2124.
15. Shaw G.M., O'Brodovich H.M. Progress in understanding the genetics of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2013; 37: 85–93.
16. Давыдова И.В., Намазова-Баранова Л.С., Алтунин В.В. и др. Функциональная оценка респираторных нарушений у детей с бронхолегочной дисплазией при катамнестическом наблюдении. Педиатр фармакол 2014; 11: 6: 42–51. (Davydova I.V., Namazova-Baranova L.S., Altunin V.V. et al. Functional assessment of respiratory disorders in children with bronchopulmonary dysplasia during follow-up. *Pediatr farmakol* 2014; 11: 6: 42–51.)
17. Научно-практическая программа «Бронхолегочная дисплазия». М.: Оригинал-маркет, 2012; 88. (Scientific and practical program «Bronchopulmonary dysplasia». Moscow: Original-market, 2012; 88.)
18. Wright C.J. Targeting inflammation to prevent bronchopulmonary dysplasia: can new insights be translated into therapies? *Pediatrics* 2011; 128: 111–126.

Поступила 17.05.16