

УДК 616.24 – 053.32 – 07: 577.1

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

ИССЛЕДОВАНИЕ СУРФАКТАНТНОГО ПРОТЕИНА D У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ДЫХАТЕЛЬНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ*Федеральное государственное учреждение "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации*

ДОСЛІДЖЕННЯ СУРФАКТАНТНОГО ПРОТЕЇНУ D У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ДИХАЛЬНИМИ РОЗЛАДАМИ. Проведено дослідження вмісту сурфактантного протеїну D у глибоко недоношених новонароджених з дихальними розладами в ранньому неонатальному періоді. Обстежено 106 недоношених новонароджених з гестаційним віком 26-32 тижні, маса при народженні 660-1500 г. Концентрація SP-D у бронхоальвеолярній рідині та сироватці крові була вищою у пацієнтів з вродженою пневмонією, ніж у дітей з РДС. Низький вміст сурфактантного протеїну D у недоношених новонароджених з внутрішньоутробною пневмонією було пов'язано з подальшим розвитком бронхолегеневої дисплазії.

ИССЛЕДОВАНИЕ СУРФАКТАНТНОГО ПРОТЕИНА D У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ДЫХАТЕЛЬНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ. Было проведено исследование содержания сурфактантного протеина D у глибоко недоношених новонароджених с дихательными расстройствами в раннем неонатальном периоде. Обследовано 106 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 26-32 нед., масса при рождении 660-1500 г. Концентрация SP-D в бронхоальвеолярной жидкости и сыворотке крови была выше у пациентов с врожденной пневмонией, чем у детей с РДС. Низкое содержание сурфактантного протеина D у недоношенных новорожденных с пневмонией было связано с последующим развитием бронхолегочной дисплазии.

INVESTIGATION OF SURFACTANT PROTEIN D IN PREMATURE NEWBORNS WITH RESPIRATORY DISORDERS. The objective of the study was to investigate surfactant protein D (SP-D) concentrations in premature newborns with respiratory disorders during early neonatal period. The study included 106 premature newborns with the gestational age 26–32 weeks, and body weight 660–1500g at birth. Serum and bronchoalveolar lavage SP-D concentrations was higher in patients with congenital pneumonia than in patients with RDS. Low content of surfactant protein D in preterm newborns with pneumonia was caused by subsequent development of bronchopulmonary dysplasia.

Ключові слова: сурфактантний протеїн D, дихальні розлади, діти з дуже низькою і екстремально низькою масою тіла при народженні.

Ключевые слова: сурфактантный протеин D, дыхательные расстройства, дети с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

Key words: surfactant protein D, respiratory disorders, children with low body weight at birth.

ВВЕДЕНИЕ. В структуре причин заболеваемости и смертности в неонатальном периоде у глибоко недоношенных детей первое место занимает патология органов дыхания, в подавляющем большинстве случаев представленная респираторным дистресс-синдромом (РДС), внутриутробной или неонатальной пневмонией [1]. Заболеваемость РДС среди преждевременно родившихся детей в Российской Федерации в динамике последних 10 лет увеличилась почти в 2 раза. Это связано с увеличением живорожденных детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении, поскольку относительный риск развития РДС у таких детей в 9 раз выше, чем у детей с массой тела более 1000 г. Несмотря на успехи неонатальной реанимации за последнее десятилетие, смертность от РДС и её последствий достигает 25 %, также наблюдается неуклонный рост развития бронхолегочной дисплазии (БЛД), заболеваемость которой достигает 30 % у этой категории детей [2].

По современным представлениям основу развития РДС составляют структурно-функциональная не-

зрелость легких и системы сурфактанта [3]. Наименее изученным и поэтому приоритетным направлением в неонатальной пульмонологии в настоящее время является исследование белков сурфактанта, особенно сурфактантного протеина D (СПД), идентифицированного сравнительно недавно.

Сурфактантный протеин D принадлежит к группе гидрофильных коллектинов. В экспериментальных работах было показано, что он опосредованно отвечает за гомеостаз липидов, контролируя клиренс частичек сурфактанта альвеолоцитами II порядка, а так же увеличивает поглощение патогенов альвеолярными макрофагами и модулирует воспалительную реакцию. Содержание сурфактантного белка D в крови и бронхоальвеолярной лаважной жидкости отражает степень повреждения легочной ткани в результате воздействия различных факторов (гипоксия, инфекция, механическое повреждение в результате проведения искусственной вентиляции легких) и позволяет косвенно судить об уровне развития легочного иммунитета. А распределение его концентраций между плазмой крови и

лаважной жидкостью позволяет более достоверно оценить функциональное состояние легких и их компенсаторные возможности в ответ на повреждение [4, 5].

Цель исследования – определение содержания сурфактантного протеина D в сыворотке крови и бронхоальвеолярной лаважной жидкости у глубоко недоношенных новорожденных с дыхательными расстройствами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Было проведено комплексное исследование 106 недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, имевших дыхательные нарушения различной степени тяжести. Выделены 3 группы наблюдения. Первую группу составили 14 недоношенных новорожденных с РДС, вторую группу – 65 недоношенных детей с врожденной пневмонией, третью – 27 новорожденных с неонатальной пневмонией.

Непосредственным материалом для биохимического исследования служили периферическая венозная кровь и бронхоальвеолярная лаважная жидкость (БАЛЖ). БАЛЖ собиралась однократно на 3-5 день жизни у вошедших в исследование детей, находившихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Забор крови осуществлялся в тот же день.

В надосадочной жидкости, полученной после центрифугирования БАЛЖ, а также в сыворотке крови определялось содержание сурфактантного протеина D методом ИФА с использованием набора реактивов фирмы BioVendor (Чехия). Обработка результатов проводилась на автоматическом ридере EL 808 (США). Результат выражался в нг/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Все обследованные дети имели массу при рождении менее 1 500 г, из них 36,8 % детей был с массой при рождении менее 1000 г. Наблюдение за детьми осуществлялось в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи детям с ОНМТ и ЭНМТ при рождении.

Обследованные недоношенные новорожденные родились у женщин, средний возраст которых составил (27,4±5,7) лет. Отягощенный соматический анамнез был выявлен у 88 женщин: заболевания органов мочевой системы (14), вегетососудистая дистония по гипо/гипертоническому типу (9), хроническое заболевание желудочно-кишечного тракта (3), патология верхних дыхательных путей и легких (6), патология сердечно-сосудистой системы (20), железодефицитная анемия (33), ожирение (7), патология щитовидной железы (2). Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез был у 96 женщин: хронические воспалительные заболевания (37), искусственное прерывание беременности (51), самопроизвольный выкидыш (20), преждевременные роды в анамнезе (6), перинатальные потери в анамнезе (10), привычное невынашивание (6). У 33 женщин беременность была первой, 2 и более беременности были отмечены в анамнезе у 70, путем экстракорпорального оп-

лодотворения беременность наступила у 3 женщин. Патологическое течение беременности было выявлено у всех женщин: угроза прерывания беременности (26); нефропатия (31); маловодие (3); многоводие (9); гестационный пиелонефрит (3); острые респираторные вирусные инфекции (11); фетоплацентарная недостаточность (67); плацентит и хориоамнионит (7). Осложнения в родах были выявлены у 53 женщин (длительный безводный промежуток (16); слабость родовой деятельности (4); преждевременное излитие околоплодных вод (29); аномальное расположение плода (22); преэклампсия в родах (4). Путем операции кесарева сечения разрешились 63 женщины, из них 21 экстренно – по поводу отслойки нормально расположенной плаценты. Все обследованные дети родились в состоянии асфиксии с оценкой по шкале Апгар менее 6 баллов. Их состояние при рождении оценивалось как тяжелое или крайне тяжелое. 50 детей в первые часы жизни эндотрахеально получили препарат экзогенного сурфактанта «Куросурф». С целью купирования симптомов дыхательной недостаточности и поддержания оптимального кислотно-основного состояния крови всем новорожденным проводилась респираторная терапия в виде подачи кислорода через кислородную маску (40 пациентов), неинвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) методом nCPAP с использованием биназальных канюль с концентрацией кислорода во вдыхаемой воздушной смеси 40-50 % (18 детей), традиционной ИВЛ через эндотрахеальную трубку (48 новорожденных). Средняя продолжительность ИВЛ у детей с РДС составила 3 суток, а у детей с врожденной пневмонией – 6 суток. 4 детям с пневмонией ввиду неэффективности традиционной ИВЛ проводилась высокочастотная осцилляционная ИВЛ, средняя продолжительность которой составила 1 сутки 10 часов.

Содержание сурфактантного протеина D в бронхоальвеолярной лаважной жидкости у детей с врожденной пневмонией оказалось в 2 раза выше, чем у новорожденных с РДС и детей, у которых впоследствии развилась неонатальная пневмония, но в момент забора материала не наблюдалось клинико-лабораторных и рентгенологических признаков легочного воспаления ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют об активации местного противоинфекционного легочного иммунитета с усиленным синтезом сурфактантного протеина D в ответ на воздействие микробных агентов и развитие воспаления в легких, что, вероятно, имело место еще антенатально.

Уровень сурфактантного протеина D в сыворотке крови у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией был в 2,8 раза выше, чем у детей с РДС и неонатальной пневмонией ($p < 0,01$). Это объясняется более выраженным сочетанным (инфекционным и механическим в результате проведения ИВЛ) повреждением альвеолярно-капиллярного барьера, повышением его порозности и

выходом сурфактантного протеина D в кровеносное русло у новорожденных с врожденной пневмонией. Уровень сурфактантного протеина D в сыворотке крови у детей с РДС и неонатальной пневмонией достоверно не различался вследствие того, что на момент забора материала клинико-лабораторные и рентгенологические признаки пневмонии у пациентов III группы отсутствовали и появились лишь после 4-го дня жизни.

В группе детей с врожденной пневмонией, родившихся с очень низкой массой тела, выявлено достоверно более высокое ($p < 0,05$) содержание СБД в бронхоальвеолярной жидкости и сыворотке крови по сравнению с детьми с экстремально низкой массой тела, что, вероятно, связано с более выраженной незрелостью легочной ткани у детей с ЭНМТ.

В исходе пневмонии у 12 детей развилась клинико-рентгенологическая картина бронхолегочной дисплазии. Уровень сурфактантного протеина D у этих детей на 3-и сутки жизни был значимо ниже как в сыворотке крови (в 2,7 раза), так и в лаважной жидкости (в 2,4 раза), чем у пациентов, выздоровевших от пневмонии. Полученные данные можно объяснить неспособностью клеток респираторного эпителия у детей с развившейся БЛД к синтезу сурфактантного протеина D в количестве, необходимом для антиинфекционной защиты легких, а также для предотвращения разрастания соединительной ткани в процессе репарации легочной паренхимы. Это, вероятно, обусловлено их повреждением еще

на антенатальном этапе развития плода. Также нельзя исключить роль генетических факторов, приводящих к недостаточной продукции сурфактантного протеина D клетками альвеолярного эпителия.

ВЫВОДЫ. 1. У глубоко недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией в раннем неонатальном периоде содержание сурфактантного протеина D в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и сыворотке крови значимо выше, чем у детей с респираторным дистресс-синдромом и неонатальной пневмонией.

2. Низкое содержание сурфактантного протеина D в лаважной жидкости и сыворотке крови у недоношенных новорожденных с пневмонией было связано с последующим развитием бронхолегочной дисплазии.

3. У детей с ЭНМТ определяются более низкое содержание СБД. Способность к выработке сурфактантного протеина D прямо пропорционально зависит от гестационного возраста и массы тела при рождении.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ. Исследование сурфактантного протеина D может быть использовано в качестве маркера степени повреждения альвеолярно-капиллярного барьера в легких, позволит косвенно оценить состояние местного легочного иммунитета и функциональную активность клеток альвеолярного эпителия, вовремя произвести коррекцию проводимого лечения при выявлении риска развития БЛД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Володин Н.Н., Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н. и др. Неонатология: Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 848 с.
2. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: Учебно-методическое пособие к изучению курса «Детские болезни». – М.: РУДН, 2009. – 63 с.
3. Гребенников В.А., Миленин О.Б., Рюмина И.И. Респираторный дистресс-синдром у новорожденных. Заместительная терапия синтетическим сурфактан-

том EXOSURF NEONATAL. – М.: Вестник медицины, 1995. – 136 с.

4. Cord and capillary blood surfactant protein D concentration in preterm infants / Dahl M., Holmskov U., Husby S. [et al.] *Pediatr. Res.* – 2006. – Vol. 59(6). – P. 806–810.

5. Reversibility of pulmonary abnormalities by conditional replacement of surfactant protein D (SP-D) in vivo / Zhang L., Ikegami M., Dey C.R. [et al.] *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 38709–38713.