

К.Д. Дука, С.І. Ільченко

## Порушення метаболічної активності легень у дітей з хронічною бронхолегеневою дисплазією та їх корекція

Дніпропетровська державна медична академія

**Ключові слова:** бронхолегенева дисплазія, діти, альфа-1-антитрипсин, фактор росту TGF- $\beta$ , сукцинатдегідрогеназа, ліпін.

Проведено імуноцитохімічне дослідження крові дітей, що страждають на хронічну бронхолегеневу дисплазію. Визначено метаболічні порушення з боку антипротеаз, трансформуючого фактору росту  $\beta$  і мітохондріальних ферментів лімфоцитів. Доведено корегуючу дію ліпіну на ці показники.

### Нарушения метаболической активности легких у детей с хронической бронхолегочной дисплазией и их коррекция

Е.Д. Дука, С.И. Ильченко

Проведено иммуноцитохимическое исследование крови детей, страдающих хронической бронхолегочной дисплазией. Определены метаболические нарушения со стороны антипротеаз, трансформирующего фактора роста  $\beta$  и митохондриальных ферментов лимфоцитов. Доказано корректирующее действие липина на эти показатели.

**Ключевые слова:** бронхолегочная дисплазия, дети, альфа-1-антитрипсин, фактор роста TGF- $\beta$ , сукцинатдегидрогеназа, липин.

*Патология.* – 2010. – Т.7., №2. – С. 78–80

### Metabolic imbalance of lungs in children with chronic bronchopulmonary dysplasia and its correction

E.D. Duka, S.I. Ilchenko

Immunocytochemical blood test of children, suffering from chronic bronchopulmonary dysplasia, was investigated. Metabolic imbalance of antiproteases, transforming factor of growth  $\beta$  and mitochondrial enzymes of lymphocytes were defined. Compensatory action of Lipin on these indices was proved.

**Key words:** bronchopulmonary dysplasia, children, alpha-1-antitrypsin, transforming factor of growth TGF- $\beta$ , succinate dehydrogenase, lipin.

*Pathologia.* 2010; 7(2): 78–80

Бронхолегенева дисплазія (БЛД) – сучасна проблема дитячої пульмонології, що нині активно вивчається, проте залишається нез'ясованим, насамперед, які особливості морфофункціонального стану легень впливають на запуск неадекватної репарації, пневмофіброзу, що призводить до незворотних змін у цих органах [1–5]. Незрілість легень – один із важливих факторів в етіопатогенезі розвитку бронхолегеневої дисплазії у новонароджених дітей на тлі довготривалої та агресивної оксигенотерапії. За даними дослідників, у недоношених дітей має місце низька активність антиоксидантного захисту легень, дефіцит антипротеаз і відносна адренкортикальна недостатність [6]. Ці особливості є основними в зрозумінні того, чому так важко контролювати запалення у дітей з БЛД. Активні форми кисню (АФК) викликають значне ушкодження легень за рахунок інактивації різних ферментних систем, у тому числі інгібіторів протеаз і сурфактанту. Є відомості про вплив АФК на роз'єднання процесів окиснення та фосфорилування в мітохондріях, що призводить до енергодефіциту клітин [7,8]. Одним з основних факторів, що призводить до фіброзу легень, є трансформуючий фактор росту  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), за деякими авторами, вміст його в легнях дітей з БЛД підвищений [9]. АФК може впливати на активність TGF- $\beta$  і запуска-

ти фіброгенез. За нашими спостереженнями та даними інших дослідників, існують діти з різною чутливістю до дії кисню та ШВЛ. Тільки чверть дітей, за приблизно однакових умов реанімаційної допомоги, формують БЛД. Ймовірно, таки існує спадкова схильність до розвитку БЛД, але механізми підвищеної або зниженої активності до ремоделінгу бронхів ще не до кінця вивчено. Пошук нових засобів профілактики ремоделінгу бронхів у дітей з БЛД допоможе знизити інвалідизацію та підвищити якість життя дітей із зазначеною патологією. В педіатричній пульмонології інтенсивно розвивається метаболічний напрямок терапії. В цьому плані важливі препарати ліпосомальної дії, а саме ліпін, який має антигіпоксичні, метаболічні властивості, нормалізує процеси тканинного дихання, функціональну активність ендотеліальних клітин, поліпшує реологічні властивості крові, інгібує процеси ПОЛ і має мембранопротекторний ефект [10].

#### Мета роботи

Визначити ефективність ліпіну у дітей з хронічною БЛД за рівнем антитрипсину, фактора росту TGF- $\beta$ , мітохондріальних ферментів до та після курсу інгаляцій ліпіном.

#### Матеріали і методи дослідження

Проведено клініко-анамнестичне, інструментальне й імуноцитохімічне обстеження 16 дітей, віком від 1 до 3

років, що страждають на БЛД у хронічній стадії. Рівень сироваткового TGF- $\beta$  й альфа-1-антитрипсину визначали методом імуноферментного аналізу. Активність мітохондріальних дегідрогеназ визначали цитохімічним методом оцінки ферментів лімфоцитів крові [Р.П. Нарцисов, 1992]. За допомогою мікроскопії оцінювали параметри розподілення лімфоцитів за активністю ферментів, розташуванням гранул ферментів у клітині. Ферментну активність (індекс активності) популяції лімфоцитів визначали у вигляді долі клітин із високою активністю, низької та помірної:  $I = a+2b+3c$ , де  $a$  – клітини з низькою активністю;  $b$  – клітини з помірною активністю;  $c$  – клітини з високою активністю [11,12]. Ліпін призначали в дозі 10–15 мг/кг на одну інгаляцію 1 раз на день протягом 10 днів. Для проведення інгаляцій використовували ультразвуковий інгалятор. Статистична обробка даних проводилась з використанням програми «Statistica v. 6» з визначенням загальних параметричних і непараметричних показників (у т. ч. рангові кореляції Спірмена). Результати наведено у вигляді: середнє значення  $\pm$  похибка середньої ( $M \pm m$ ).

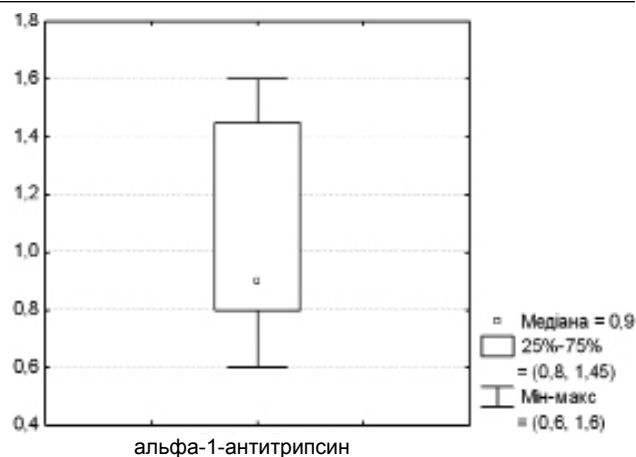
### Результати та їх обговорення

Аналіз клініко-анамнестичних даних показав, що середній гестаційний вік обстежених дітей був  $30,7 \pm 0,88$  днів, вага при народженні –  $1458 \pm 164,8$  г. Термін проведення ШВЛ у групі склав  $26,1 \pm 4,3$ , а залежність від кисню –  $32,8 \pm 4,3$  днів. Майже чверть дітей мали обтяжену спадковість з хронічних захворювань органів дихання у близьких родичів, у 18% дітей несприятливим був алергологічний анамнез.

У 8 дітей (50%) діагностовано пневмонію у віці до 1 року, частота бронхообструктивних синдромів різної важкості спостерігалась від 1 до 5 на рік. Оцінка фізичного розвитку: відставання по масі й зросту різного ступеня було у 56,3% дітей. Тахіпноє, як ознака хронічної дихальної недостатності хворих на БЛД, спостерігалась у двох третин дітей.

Аналіз рентгенограм, зроблених поза загостренням, показав наявність ознак деформації легеневого малюнку (87,5% випадків), гіперінфляції легень (75%), пневмофіброзу (25%).

Імуноцитохімічне обстеження показало, що рівень сироваткового TGF- $\beta$  склав  $78,58 \pm 12,87$  ng/ml. Серед обстежених дітей можна було виділити групу ризику по розвитку пневмосклерозу, коли рівень сироваткового TGF- $\beta$  виходив за межі середніх значень у групі більш ніж на  $+1 \sigma$  (близько 25% хворих). У цілому, показники альфа-1-антитрипсину мали середні значення  $1,06 \pm 0,09$  g/l, що не виходить за межі відносної норми (0,8–2 g/l). Але в цій групі були діти з дефіцитом названого ферменту ( $<0,8$  g/l). Діаграма розмаху значень альфа-1-антитрипсину в групі дітей з БЛД до лікування представлена на *рис. 1*. Активність СДГ у лімфоцитах крові склала  $10,7 \pm 0,52$  опт. од. Вивчення активності СДГ показало, що у дітей з БЛД показник вірогідно нижчий ( $p < 0,1$ ), у порівнянні з віковою нормою [11]. Кореляційний аналіз показав наявність середнього кореляційного зв'язку між обтяженою по ХНЗЛ



*Рис. 1.* Діаграма розмаху значень альфа-1-антитрипсину в групі дітей з БЛД до лікування.

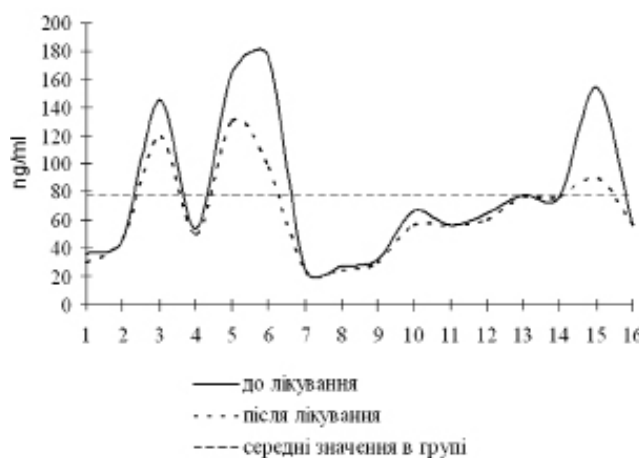
спадковістю й кількістю бронхообструкцій ( $r=0,48$ ), рівнем сироваткового TGF- $\beta$  ( $r=0,49$ ). Рівень альфа-1-антитрипсину мав від'ємний ( $r=-0,54$ ) взаємозв'язок з наявністю тахіпноє та гіперінфляцією легень ( $r=-0,56$ ), за результатами рентгенограми.

Порівняльний аналіз ефективності терапії ліпіном показав, що рівень сироваткового TGF- $\beta$  (*рис. 2*), альфа-1-антитрипсину й СДГ мав вірогідні відмінності від значень цих показників до курсу лікування ( $p < 0,5$ ), що наочно показано у *таблиці 1*.

*Таблиця 1*

Показники (n=16)	До курсу лікування, (M $\pm$ m)	Після курсу лікування, (M $\pm$ m)	p
TGF- $\beta$ (ng/ml)	78,58 $\pm$ 12,88	71,6 $\pm$ 10,6	<0,05
альфа-1-антитрипсин (g/l)	1,064 $\pm$ 0,09	0,95 $\pm$ 0,05	<0,05
СДГ лімфоцитів крові (опт./од.)	10,7 $\pm$ 0,52	11,01 $\pm$ 0,3	<0,1

Результати досліджень стверджують ефективну позитивну дію курсу ліпіну у дітей з хронічною БЛД на ці показники.



*Рис. 2.* Динаміка рівня сироваткового TGF- $\beta$  у дітей з БЛД на тлі лікування ліпіном

На прикладі динаміки TGF- $\beta$  (рис. 2) можна спостерігати корегуючу дію препарату – зменшення показників саме у дітей з високою активністю фактора. На тлі лікувального курсу підвищився й енергетичний потенціал лімфоцитів. Щодо альфа-1-антитрипсину, то середнє значення його в групі знизилось за рахунок зменшення активності у дітей з високими показниками, але корекції дефіциту цього ферменту не відбулось. Отже, ліпін може використовуватись у програмі реабілітації дітей, що страждають на БЛД, з метою профілактики розвитку пневмофіброзу й енергодефіцитного стану.

#### Висновки

1. Діти, що страждають на БЛД, мають метаболічні розлади активності легень у вигляді підвищення рівня в сироватці фактора росту TGF- $\beta$  або зниження альфа-1-антитрипсину, що є ознакою підвищеної чутливості до агресивної дії АФК і може сприяти розвитку ремоделінгу бронхів, пневмофіброзу.

2. Препарат ліпін, який має метаболічну дію, може використовуватись у групі дітей з БЛД для профілактики розвитку енергодефіциту, хронічного запалення й пневмофіброзу.

3. Включення в програму реабілітації дітей, які зазнали впливу довготривалої оксигенотерапії в неонатальному періоді, препаратів з антиоксидантною й антисклеротичною дією є перспективним для ранньої профілактики незворотних процесів у бронхах і профілактики інвалідизації.

#### Література

1. Богданова А. Хроническая обструктивная болезнь легких у детей / А.В. Богданова, С.В. Старевская, С.Д. Попов // Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей. Под ред. А. Н. Кокосова. – СПб., 2004. – С. 263–284

2. Jobe A.H. Bronchopulmonary dysplasia / A.H. Jobe, E. Bancalari // Am J Respir Crit Care Med. – 2001. – Vol. 163. – P. 1723–1729.
3. Saugstad O.D. Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants / O.D. Saugstad // Semin Neonatol. – 2003. – № 8. – P. 39–49.
4. Tanswell K. Bronchopulmonary Dysplasia. One Disease or Two? / Keith Tanswell, Jankov, P. Robert // Am J Respir Crit Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 1–6.
5. Chang Ling-Yi L. A catalytic antioxidant attenuates alveolar structural remodeling in bronchopulmonary dysplasia / L. Chang Ling-Yi // Am J Respir Crit Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 57–64.
6. De Dooy J.J. The role of inflammation in the development of chronic lung disease in neonates / J.J. De Dooy, L.M. Mahieu, H.P. van Bever // Eur J Pediatr. – 2001. – № 160. – P. 457–463.
7. Dekhuijzen P.N. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease / P. N. Dekhuijzen // Eur. Respir. J. – 2004. – № 23. – P. 629–636.
8. Jobe A.H., Ikegami M. Prevention of bronchopulmonary dysplasia / A.H. Jobe, M. Ikegami // Curr Opin Pediatr. – 2001. – № 13. – P. 124–129.
9. Transforming Growth Factor-Beta<sub>1</sub> Gene Polymorphisms Are Associated With Disease Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis / Xaubet A., Marin-Arguedas A., Lario S. [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2003. – Vol. 168 (4). – P. 431–435.
10. Юлиш Е. Липосомальная терапия: настоящее и будущее / Е.И. Юлиш, А.Е. Абагуров // Здоровье ребенка. – 2008. – № 1. – С. 44–46.
11. Сухоруков В. Энерготропная терапия в современной педиатрии / В.С. Сухоруков, С.О. Ключников // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. – 2006. – № 6. – С. 23–27.
12. Разуваева Ю. Диагностические и прогностические возможности цитоморфометрического метода при хронических бронхолегочных заболеваниях у детей / Ю.В. Разуваева // Вопр. совр. педиатрии. – 2006. – Т. 5, Прил. 1. – С. 487.

#### Відомості про авторів:

Дука К.Д., д. мед. н., професор, зав. каф. пропедевтики дитячих хвороб ДДМА.  
Льченко С.І., к. мед. н. доцент каф. пропедевтики дитячих хвороб ДДМА.

#### Адреса для листування:

Дука Катерина Дмитрівна. 49101, Дніпропетровськ, вул. Свердлова, 29, МДКЛ №2, кафедра пропедевтики дитячих хвороб.  
Тел.: (056)7446178.  
E-mail: pdb05@mail.ru