

Прогнозування перебігу бронхолегеневої дисплазії в дітей шляхом аналізу клініко-біохімічних показників

Л. М. Черненко

Харківський національний медичний університет, Україна

Однією з найсуттєвіших проблем дитячої пульмонології є пошук шляхів, що дадуть змогу загальмувати прогресування хронічного захворювання легень. Щодо низки патологічних станів склалася концепція природного розвитку захворювання, тобто перебігу хвороби від початку до регресу чи контролю, під яким розуміють програми, що спрямовані на зниження інцидентності або превалентності чи на усунення цих захворювань. Бронхолегенева дисплазія в цьому сенсі не виняток і є хронічним поліетиологічним захворюванням морфологічно незрілих легень.

Мета роботи – удосконалення прогнозування перебігу бронхолегеневої дисплазії в дітей шляхом аналізу взаємовідносин між клініко-біохімічними показниками та визначення факторів ризику несприятливого перебігу захворювання.

Матеріали та методи. Обстежили 63 пацієнти: у 30 хворих діагностували класичну форму бронхолегеневої дисплазії, у 18 – нову форму, у 15 – бронхолегеневу дисплазію доношених. Вивчали особливості клінічного перебігу захворювання. В сироватці крові досліджували активність системи протеїназа–інгібітор протеїназ: протеїназ вазоконстрикторної дії (нетрипсиноподібні протеїнази, хімаза, тонін), апатогенної дії (кальпаїни) та протеїназ деструктивної дії (металлопротеїназа, ендотеліальна еластаза). В індукованому мокротинні визначали рівень прозапальних цитокинів (фактор некрозу пухлин- α та інтерлейкін-1 β). Інформовану згоду батьки дітей давали до початку дослідження. Роботу виконали згідно з етичними принципами медичного дослідження, що проводиться на людях, ухваленими Гельсінською декларацією. Статистичне опрацювання даних виконали за допомогою статистичного пакета програми Statistica 7.0.

Результати. Встановили, що парціальний тиск CO_2 , рН крові, сатурація кисню, середній тиск у легеневій артерії, рівень гемоглобіну, частота серцевих скорочень і дихальних рухів впливають на складові системи протеїназа–інгібітор протеїназ і рівні прозапальних цитокинів, що беруть безпосередню активну участь у патологічному процесі. Це врешті може призвести до розвитку пневмофіброзу, а змінена активність протеїназ вазоконстрикторної, апоптогенної та деструктивної дії може збільшити руйнівний потенціал і посилити фібротичні процеси із втратою надалі функції органів і систем.

Висновки. Маркерами прогнозу результату захворювання можна вважати основні показники кислотно-лужного стану крові (парціальний тиск CO_2 , рН крові), сатурацію кисню, середній тиск у легеневій артерії, рівень гемоглобіну, частоту серцевих скорочень і дихальних рухів, які залежать від компонентів системи протеїназа–інгібітор протеїназ і рівнів прозапальних цитокинів.

Ключові слова: бронхолегенева дисплазія, діти, прогноз, математичне моделювання, біомаркери.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 207–213

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.2.161489

E-mail: chernenko.larysa@gmail.com

Прогнозирование течения бронхолегочной дисплазии у детей путем анализа клинико-биохимических показателей

Л. Н. Черненко

Одна из важнейших проблем детской пульмонологии – поиск путей, позволяющих предотвратить прогрессирование хронического заболевания легких. Относительно некоторых патологических состояний сложилась концепция естественного развития заболевания, то есть течение болезни от начала до регресса или контроля, под которым понимают программы, направленные на снижение инцидентности или превалентности или на устранение этих заболеваний. Бронхолегочная дисплазия в этом смысле не исключение и представляет собой хроническое полиэтиологическое заболевание морфологически незрелых легких.

Цель работы – совершенствование прогнозирования течения бронхолегочной дисплазии у детей путем анализа взаимоотношений между клинико-биохимическими показателями и определение факторов риска неблагоприятного течения заболевания.

Материалы и методы. Обследовали 63 пациента: у 30 больных диагностирована классическая форма бронхолегочной дисплазии, у 18 – новая форма, у 15 – бронхолегочная дисплазия доношенных. Изучали особенности клинического течения заболевания. В сыворотке крови исследовали активность системы протеиназа–ингибитор протеиназ: протеиназ вазоконстрикторного действия (нетрипсиноподобные протеиназы, химаза, тонин), апатогенного действия (кальпаины) и протеиназ деструктивного действия (металлопротеиназа, эндотелиальная эластаза). В индуцированной мокроте определяли уровень провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухолей- α и интерлейкин-1 β). Информированное согласие родители детей давали до начала исследования. Работа выполнена в соответствии с этическими принципами медицинского исследования, проводимых на людях, принятыми Хельсинской декларацией. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистического пакета программы Statistica 7.0.

Результаты. Установлено, что парциальное давление CO_2 , рН крови, сатурация кислорода, среднее давление в легочной артерии, уровень гемоглобина, частота сердечных сокращений и дыхательных движений влияют на составляющие системы протеиназа–ингибитор протеиназ и уровни провоспалительных цитокинов, принимающих непосредственное активное участие в патологическом процессе. В конечном итоге это может привести к развитию пневмофиброза, а измененная активность протеиназ вазоконстрикторного, апоптогенного и деструктивного действия может увеличить разрушительный потенциал и усилить фибротические процессы с последующей потерей функции органов и систем.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, дети, прогноз, математическое моделирование, биомаркеры.

Запорозький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 207–213

Выводы. Маркерами прогноза исхода заболевания можно считать основные показатели кислотно-щелочного состояния крови (парциальное давление CO_2 , pH крови), сатурацию кислорода, среднее давление в легочной артерии, уровень гемоглобина, частоту сердечных сокращений и дыхательных движений, которые в определенной степени зависят от компонентов системы протеиназа–ингибитор протеиназ и уровней провоспалительных цитокинов.

Key words:

bronchopulmonary dysplasia, children, prognosis, mathematical model, biomarkers.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (2), 207–213

Prediction of bronchopulmonary dysplasia course in children by analyzing clinico-biochemical indicators

L. M. Chernenko

At the present stage, one of the most important issues of pediatric pulmonology is to find ways of preventing the progression of chronic lung diseases. The concept of the natural course of disease has emerged among some pathological conditions, that is, the course of disease from the onset to symptoms resolution or control, which is understood as programs designed to reduce the incidence or prevalence or eliminate these diseases. In this regard, bronchopulmonary dysplasia is no exception and represents a chronic polyetiological disease associated with arrested lung development.

The aim of the work is to improve the prediction of bronchopulmonary dysplasia course in children by analyzing the relationships between clinical and biochemical indicators and determine the risk factors for an unfavorable course of the disease.

Materials and methods. A total of 63 patients were examined, among them 30 patients were diagnosed with the classical form of bronchopulmonary dysplasia, 18 – with the new form and 15 – with bronchopulmonary dysplasia of full-term children. The characteristics of clinical course of the disease were studied. The serum activity of proteinase – proteinase inhibitor system was investigated, namely vasoconstrictive proteinases (non-trypsin-like proteinases, chymase, tonin), apathogenic proteinases (calpains) and tissue-destructive proteinases (metalloproteinase, endothelial elastase). The level of pro-inflammatory cytokines (tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β) was determined in induced sputum. Informed consent from parents of the children was signed prior to the study. The work was carried out considering the ethical principles for medical research involving human subjects stated in the Declaration of Helsinki. Statistical processing of the obtained data was performed using the program Statistica 7.0 software package.

Results. It has been found that partial pressure of CO_2 , blood pH, oxygen saturation, mean pulmonary artery pressure, hemoglobin level, heart rate and respiratory rate influence the components of proteinase – proteinase inhibitor system and pro-inflammatory cytokines levels which are directly involved in the pathological process, thus causing the development of pneumofibrosis, and altered activity of vasoconstrictive, apathogenic and tissue-destructive proteinases may increase the destructive capacity and enhance fibrotic processes with subsequent loss of organs and systems functions.

Conclusions. The main indicators of the disease outcome prediction may be considered to be the blood acid-base state (partial pressure of CO_2 , blood pH), oxygen saturation, mean pulmonary arterial pressure, hemoglobin level, heart rate and respiratory rate, which depend to some extent on the components of proteinase – proteinase inhibitor system and pro-inflammatory cytokines levels.

Запобіганню розвитку бронхолегеневої дисплазії (БЛД) присвячено багато досліджень: розроблені методики щадної вентиляції, раннього закриття артеріальної протоки, що функціонує; визначені показання до призначення протизапальної терапії. Такі підходи дещо знизили питому вагу дітей, які хворі на БЛД, і поліпшили якість життя хворих [1–3]. Однак у фаховій літературі ще обмаль робіт, що присвячені особливостям перебігу БЛД у ранньому віці та її моніторингу в Україні. У доступній фаховій літературі не виявили досліджень щодо прогнозування перебігу БЛД, які дали б змогу оцінювати ступінь індивідуального ризику несприятливого перебігу та визначати обсяг діагностичної тактики та профілактичних заходів. Це зумовило доцільність системного аналізу клінічного матеріалу, який отримали в дітей із різним результатом захворювання, в аспекті клініко-біохімічних взаємовідношень.

Мета роботи

Удосконалення прогнозування перебігу бронхолегеневої дисплазії в дітей шляхом аналізу взаємовідносин між клініко-біохімічними показниками та визначення факторів ризику несприятливого перебігу.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали на кафедрі педіатрії № 1 та неонатології ХНМУ (завідувач кафедри – д-р мед. наук,

професор М. О. Гончарь) на базі пульмонологічного відділення Харківської обласної дитячої лікарні (головний лікар – канд. мед. н., доцент Г. Р. Муратов; завідувач пульмоцентру – Н. В. Башкірова). Методом випадкового вибору взяли клінічний матеріал 63 пацієнтів: у 30 хворих діагностовано класичну форму БЛД (1 група), у 18 – нову форму БЛД (2 група), в 15 – БЛД доношених (3 група). Інформовану згоду батьки дітей давали до початку дослідження. Статистичне опрацювання даних виконали за допомогою статистичного пакета програми Statistica 7.0.

Залежно від обраної статистичної моделі застосовували параметричні й непараметричні методи для перевірки гіпотез роботи. Оцінювали як якісні показники (наявність чи відсутність клінічного симптому, ознаки анамнезу), так і параметричні (вік дитини, морфологічні розміри серця тощо), або рангові показники.

Як характеристики групи для ознак із розподілом, що відповідає закону Гаусса, визначали середнє арифметичне значення (\bar{X}), його статистичну похибку ($S_{\bar{X}}$), стандартне відхилення (S). Для порівняння двох дисперсій використовували критерій Фішера (F). Порівнюючи вибіркові частки, використовували метод кутового перетворення з оцінкою F-критерію.

Для чинників, що мали статистичну значущість ($p < 0,05$), проаналізували відношення шансів (Odds ratio, OR) виникнення події, визначили 95 % інтервал надійності, критерій χ^2 , який використовують для порів-

няння результатів, що отримали, з тими, що очікуються, для розв'язання питання, чи була вихідна гіпотеза обґрунтованою.

Для побудови функціональної залежності між числовими змінними використовували процедуру множинного регресивного аналізу з покроковим виключенням незначущих змінних із регресивної моделі з оцінюванням надалі коефіцієнта множинної кореляції (R^2 характеризує тісноту лінійного зв'язку між залежною та всіма незалежними змінними) та коефіцієнта детермінації (R^2 кількісно виражає долю варіації залежної змінної, що пояснена за допомогою рівняння регресії). Для математичного моделювання діагностичної цінності обстеження використовували стратегію Байєса. Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$ [4].

Результати

Наявні переконливі аргументи, котрі доводять, що такі ускладнення БЛД, як хронічна дихальна недостатність і вторинна легенева гіпертензія відіграють важливу роль у перебігу захворювання та визначають віддалений прогноз [5–7]. У дослідженні, яке здійснили, це підтверджується високою частотою формування зазначених ускладнень серед дітей усіх груп. Так, легенева гіпертензію зафіксували в більшості пацієнтів кожної групи: у 71,9 % хворих 1 групи ($F_1 = 13,2$; $p < 0,001$), 72,7 % дітей 2 групи ($F_2 = 9,8$; $p < 0,01$), 68,8 % пацієнтів 3 групи ($F_3 = 4,8$; $p < 0,01$). Одним із показників, за яким оцінюють наявність легеневої гіпертензії, є середній тиск в легеневій артерії (Р ЛА), який вивчають за допомогою неінвазивного методу – доплероехокардіографічного дослідження серця.

Ознаки хронічної дихальної недостатності зареєстрували в 91,6 \pm 3,1 %, середні показники сатурації кисню: в дітей 1 групи $\text{SaO}_2 = 87,6 \pm 2,4$ %, 2 групи $\text{SaO}_2 = 87,8 \pm 2,4$ %, 3 групи $\text{SaO}_2 = 87,1 \pm 1,8$ %. Наявність тривалої хронічної дихальної недостатності неминуче супроводжується змінами показників парціального тиску CO_2 та рН крові, що може свідчити про тяжке ураження легенів і виражені порушення вентиляційно-перфузійного співвідношення [6]. Гіперкапнія при вірогідному зсуві рН у кислий бік є вагомим патогенетичною ланкою формування порушень вентиляції та зниження дифузії газів з імовірною декомпенсацією функції зовнішнього дихання, особливо в умовах хронічного захворювання [7]. Отже, виявлення гіпоксемії, гіперкапнії та ацидозу у хворих на БЛД є ознакою шунто-дифузійних порушень, що наростають, і тканинної гіпоксії та свідчить про підвищений ризик несприятливого перебігу БЛД у дітей [5].

Анемія при бронхолегеневій дисплазії зумовлена хронічною гіпоксією, рецидивами захворювання, недостатністю депонування заліза, дефіцитом еритропоетину внаслідок олігонефрії та порушенням дозрівання органів і систем [8]. Дефіцитну анемію переважно легкого ступеня зареєстрували в дітей усіх груп: у пацієнтів 1 групи – 30,0 \pm 7,0 %, 2 групи – 27,0 \pm 10,0 %, 3 групи – 50,0 \pm 12,0 %.

Анемію вважають одним із провідних чинників ризику прогресування серцево-судинної патології, що може бути пояснене кількома механізмами. По-перше, ця патологія супроводжується посиленням серцевого вики-

Таблиця 1. Статистичні характеристики деяких показників перебігу БЛД у дітей

| Показник, одиниці вимірювання | Групи дітей із БЛД | | |
|-------------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| | 1 група | 2 група | 3 група |
| | $\bar{X} \pm S_x$ | $\bar{X} \pm S_x$ | $\bar{X} \pm S_x$ |
| Сатурація кисню, % | 87,6 \pm 2,4 | 87,8 \pm 2,4 | 87,1 \pm 1,8 |
| Р ЛА, мм рт.ст. | 27,4 \pm 1,0 | 29,7 \pm 2,1 | 29,1 \pm 2,3 |
| Рівень Hb, г/л | 117,0 \pm 11,9 | 118,4 \pm 11,3 | 115,7 \pm 15,8 |
| рН | 7,31 \pm 0,10 | 7,34 \pm 0,07 | 7,36 \pm 0,04 |
| р CO_2 , мм рт. ст. | 54,1 \pm 16,7 | 47,20 \pm 11,02 | 48,8 \pm 12,6 |
| ЧДР, хв | 43,7 \pm 8,3 | 35,1 \pm 4,7 | 40,2 \pm 6,6 |
| ЧСС, хв | 136,6 \pm 7,1 | 134,0 \pm 7,0 | 138,3 \pm 9,0 |

X: середнє арифметичне значення; S_x : статистична похибка середнього арифметичного значення.

ду, збільшенням частоти серцевих скорочень, що може призвести до розвитку гіпертрофії міокарда. По-друге, гіпоксія тканин, яка неминуче супроводжує анемію, сприяє активації мітогенних і фіброгенних ефектів, чинників ангіогенезу й апоптозу, що може позначитися на зв'язках між рівнем гемоглобіну (Hb) і загальною протеолітичною активністю, активністю протеїназ вазоконстрикторної дії, чинників, що впливають на деградацію та експансію екстрацелюлярного матриксу (металоеластаза (МЕЕЛ), ендотеліальна еластаза (ЕЕЛ) крові) й кальпаїнів крові. Дія цих протеїназ погіршує міжендотеліальні зв'язки, розщеплюючи поверхневі протеїни. Ендотеліальна травма призводить до збільшення проникності судин та є одним із патогенетичних механізмів прогресування патологічного процесу в легенях [9].

Отже, в аналізі особливостей перебігу БЛД включили клініко-біохімічні показники, які можуть бути маркерами прогнозу результату захворювання: основні показники кислотно-лужного стану крові (парціальний тиск CO_2 , рН крові), сатурація кисню (SaO_2), середній тиск у легеневій артерії (Р ЛА), рівень гемоглобіну (Hb), частота серцевих скорочень (ЧСС) і дихальних рухів (ЧДР). Статистичні характеристики цих показників наведено в таблиці 1.

Для визначення функціонального зв'язку між обраними параметрами та низкою клініко-біохімічних показників провели процедуру множинного регресійного аналізу з покроковим вилученням незначущих змінних із регресивної моделі. У результаті аналізу одержали такі математичні моделі:

$$1) \text{SaO}_2 = 4,380 + (11,136 \times \text{рН крові}) + (0,0873 \times \text{рCO}_2) - (0,0311 \times \text{ЧСС}) - (8,853 \times \text{МЕЕЛ}) + (9,675 \times \text{ЕЕЛ}) + (0,408 \times \text{тонін}) + (5,076 \times \text{АП})$$

$$R = 0,520, R^2 = 0,270, F = 2,537, p = 0,026$$

Рівень коефіцієнта множинної регресії ($R = 0,520$) показує наявність статистично значущого зв'язку ($p = 0,026$) між рівнем сатурації кисню та рН крові ($p < 0,05$), р CO_2 ($p = 0,039$), ЧСС ($p < 0,05$), МЕЕЛ ($p < 0,01$), ЕЕЛ ($p < 0,01$), тоніну ($p < 0,05$), АП ($p < 0,05$). Коефіцієнт детермінації ($R^2 = 0,270$) дає можливість стверджувати, що зниження рівня сатурації кисню у хворих на БЛД на 27,0 % зумовлений зміною рівня незалежних складових цього рівняння регресії. Як видно з одержаної моделі, крім загальновідомих чинників (р CO_2 , рН, ЧСС) на рівень SaO_2 впливають складові системи протеїназа–інгібітор протеїназ: МЕЕЛ, ЕЕЛ,

тонін і загальна активність протеїназ. Відсутність достатньої активності ЕЕл в обстежених дітей із БЛД може бути пов'язана з розвитком структурних змін судин, зменшенням еластичності волокон, підвищенням жорсткості. Зменшення вивільнення ЕЕл може бути зумовлене порушенням цитоскелету ендотеліальних клітин судин, зниженням ендотелій-залежної вазорелаксації. Судинні ушкодження, своєю чергою, можуть призводити до порушень кровообігу при прогресуванні захворювання. Виснаження деструктивного потенціалу еластаз нейтрофільного походження з високим рівнем МеЕл демонструє активнішу участь у руйнівних процесах еластаз макрофагального походження [10]. Крім того, МеЕл (металопротеаза 12) здатна брати участь у каскаді активації інших металопротеаз, за допомогою чого посилювати деградацію ЕЦМ із формуванням надалі деструкції тканин. Під час оцінювання активності еластаз макрофагального походження з'ясовано, що в дітей 1 групи рівень МеЕл вірогідно вищий порівняно з контролем ($p = 0,05$), що може свідчити про високий деструктивний потенціал. У дітей 2 і 3 групи визначили тенденцію до зниження рівня МеЕл. Недостатня активність МеЕл вказує, що на цьому етапі розвитку патологічного процесу участь еластази макрофагального походження пригнічена. Імовірно, це є результатом недостатньої активації реакцій лімітованого протеолізу, каталітичної здатності протеолітичних ферментів, що зумовлені повсякденною діяльністю – активацією регуляторних механізмів контролю накопичення ЕЦМ. Створені умови для експансії ЕЦМ супроводжуються гіпоксією клітин, що може бути пов'язано з переходом до формування структурних і функціональних змін тканин зі стимуляцією надалі фібротичних процесів. Підвищення активності тоніну, ймовірно, є відбиттям активації тканинного шляху утворення ангіотензину II, що зумовлює розвиток вазоконстрикторних механізмів формування й прогресування кардіоваскулярних ускладнень [11].

Отже, стан кислотно-лужного балансу крові (pCO_2 рН крові) та активність чинників, що впливають на деградацію та експансію екстрацелюлярного матриксу (МеЕл, ЕЕл), загальної протеолітичної активності (АП), вазоконстрикторної дії (тонін), відіграють істотну роль у механізмах зниження насиченості киснем крові, що зумовлює розвиток такого ускладнення БЛД, як хронічна дихальна недостатність.

$$2) pCO_2 = 785,476 + (27,814 \times \text{МеЕл}) - (44,346 \times \text{ЕЕл}) + (0,869 \times \text{СаО}_2) - (112,277 \times \text{рН крові}) - (2,270 \times \text{тонін}) + (144,538 \times \text{Ел}) + (0,268 \times \text{ФНП-}\alpha)$$

$$R = 0,809, R^2 = 0,654, F = 12,973, p < 0,001$$

Високий рівень коефіцієнта множинної кореляції ($R = 0,809$) та коефіцієнт детермінації ($R^2 = 0,654$) дають змогу припустити наявність «тісного» зв'язку між рівнем парціального тиску CO_2 крові й активністю протеїназ деструктивної та вазоконстрикторної дії, рівнем прозапального цитокіну – ФНП- α , що можна визнати проявом оксидативного стресу, одного з ключових моментів прогресування БЛД і формування кардіоваскулярної патології.

Активність ендотеліальної еластази в організмі

людини має подвійний характер завдяки наявності в цієї ендопептидази прозапального і протизапального ефектів. Встановлено, що вона має літичну активність щодо цитокінів запалення (IL-1 β , IL-2, IL-6, ФНП- α), блокує 1 і 3 рецептори комплемента, знижуючи міграцію Т-лімфоцитів і нейтрофілів до вогнища, гальмуючи їхні адгезивні якості. Прозапальні ефекти еластази визначаються здатністю посилювати запальні реакції, стимулювати IL-1 β , IL-6, IL-8, ФНП- α , фрагментувати α -1 ІП на хемоатрактанти, які збільшують приплив нейтрофілів до місця патологічної реакції. Еластаза, яка вивільняється поліморфноядерними лейкоцитами, має високий позитивний заряд, і її катіонна природа може спричиняти пошкодження тканин унаслідок зміни заряду клітинної поверхні або збільшення зв'язування з мембранами клітин, компонентами позаклітинного матриксу [6]. Це може зумовлювати ураження не тільки легеневої тканини, але й скелетної мускулатури; при цьому хворий втрачає м'язову масу і силу, а самі міоцити зазнають виражених дистрофічних змін. Названі механізми призводять до обмеження стерпності фізичного навантаження в пацієнтів із БЛД через низький анаеробний поріг. При цьому істотно погіршуються показники функції зовнішнього дихання та газів крові: знижуються швидкісні показники та виникає гіпоксемія та гіперкапнія [7, 14].

$$3) \text{рН крові} = 7,654 - (0,00374 \times \text{Р ЛА}) - (0,00389 \times pCO_2) + (0,0736 \times \text{МеЕл}) - (0,113 \times \alpha\text{-2МГ}) + (0,0730 \times \text{кальпаїни})$$

$$R = 0,814, R^2 = 0,662, F = 19,570, p < 0,001$$

Результати доводять, що рівень рН крові залежить від Р ЛА, активності протеїназ апоптогенної та деструктивної дії разом з їхнім інгібітором – α -2МГ.

Активність α -2-МГ, який є основним інгібітором протеїназ, що досліджуються, має односпрямований характер змін у крові – підвищення рівня інгібітора в дітей з бронхолегеневою дисплазією. Рівень α -2-МГ у сироватці крові може свідчити про його активне використання як інгібітора кальпаїнів, тобто бере участь у патологічних процесах без активації апоптогенних і деструктивних змін у клітинах.

Зростання активності кальпаїнів у сироватці крові хворих 2 групи може бути пов'язане з переходом до формування структурних і функціональних змін у легеневій тканині або судинах. Знижена активність кальпаїнів у дітей 1 та 3 груп може свідчити про їх витрачання при загостренні захворювання й, імовірно, зумовлена активацією окисних процесів, тому що окислювач здатний модулювати кальпаїн-індукований протеоліз шляхом прямого окислення цистеїна в активному центрі.

$$4) \text{Р ЛА} = 323,704 + (0,103 \times \text{ЧСС}) - (0,116 \times pCO_2) - (46,213 \times \text{рН крові}) + (10,628 \times \text{ЕЕл}) + (0,306 \times \text{ЕІА } \alpha\text{-1-ІП}) + (3,973 \times \text{ТІА } \alpha\text{-1-ІП}) - (0,737 \times \text{хімаза}) + (4,861 \times \text{кальпаїни}) + (14,711 \times \text{АП})$$

$$R = 0,590, R^2 = 0,348, F = 2,722, p < 0,01$$

Рівень коефіцієнта множинної регресії ($R = 0,590$) показує наявність статистично значущого зв'язку ($p < 0,01$) між рівнем середнього тиску в ЛА та pCO_2

($p < 0,05$), рН крові ($p = 0,003$), ЧСС ($p = 0,03$), ЕЕл ($p < 0,05$), ЕІА α -1-ІП ($p < 0,05$), ТІА α -1-ІП ($p < 0,05$), хімази ($p < 0,05$), кальпаїнів ($p < 0,05$), АП ($p < 0,05$). Коефіцієнт детермінації ($R^2 = 0,348$) дає змогу стверджувати, що підвищення рівня середнього тиску в легеневій артерії у хворих на БЛД на 34,8 % зумовлене зміною рівня незалежних складових цього рівняння регресії.

Гіпоксична легенева вазоконстрикція опосередковується іонами кальцію, які проникають у гладком'язові клітини легневих артерій та артеріол при стимуляції вивільнення ангіотензину II. Це призводить до порушення рівня кальційзалежних протеїназ – кальпаїнів, один з яких, m-кальпаїн, що здатний безпосередньо активувати ефекторну каспазу 3, – один із ключових ферментів апоптозу. Отже, стан кислотно-лужного балансу крові, активність протеїнази вазоконстрикторної (хімази), апоптогенної (кальпаїнів) дій, загальної протеолітичної активності та їхніх інгібіторів відіграють важливу роль у патогенезі підвищення рівня середнього тиску в ЛА, сприяють розвитку вазоконстрикторних механізмів формування й прогресування кардіоваскулярних ускладнень, що зумовлює розвиток вторинної легеневої гіпертензії та надалі може бути пов'язано з формуванням легеневого серця [11, 12]. Для патогенезу хронічного легеневого серця характерний розвиток гіпобіозу (гіпоксія і гіпоксемія), вазоконстрикції, посилення надходження кальцію в гладком'язові клітини легневих судин [12]. Гіпобіоз супроводжується звуженням і зниженням проникності легневих судин, що пов'язує із підвищенням активності хімази, яка бере участь у розвитку вазоконстрикції, зменшенням рівня деструктивних ферментів – еластаз в легенях, зниженням активності кальційзалежних протеїназ – кальпаїнів у сироватці крові. Отже, розвиток хронічного легеневого серця може бути зумовлений гіпометаболічним статусом за участі хімази, еластази, особливо ендотеліальної, та кальпаїнів.

$$5) \text{Hb} = 143,810 - (0,194 \times \text{ЧСС}) - (20,224 \times \text{ЕЕл}) + (179,736 \times \text{Ел}) - (1,894 \times \text{хімаза})$$

$$R = 0,524, R^2 = 0,275, F = 4,825, p < 0,02$$

Рівень коефіцієнта множинної регресії ($R = 0,524$) показує наявність статистично значущого зв'язку ($p < 0,02$) між рівнем гемоглобіну та ЧСС ($p = 0,02$), ЕЕл ($p = 0,03$), Ел ($p = 0,003$), хімази ($p < 0,05$). Коефіцієнт детермінації ($R^2 = 0,275$) дає можливість стверджувати: зниження рівня гемоглобіну у хворих на БЛД на 27,5 % зумовлений зміною рівня незалежних складових цього рівняння регресії. Ця модель демонструє наявність впливу на рівень гемоглобіну таких чинників, як частота серцевих скорочень, активність протеїназ вазоконстрикторної (хімази крові) та деструктивної (загальна й ендотеліальна еластаза) дій.

Одним із базових функціонально-компенсаторних симптомів ураження бронхолегеневої системи в дітей із БЛД є підвищення ЧДР понад 45–50 на хвилину і ЧСС понад 150 на хвилину. Наявність дихальних розладів і, відповідно, порушень газообміну пояснює високе діагностичне та прогностичне значення тахіпноє й тахікардії в генезі ускладненого перебігу БЛД у дітей:

$$6) \text{ЧДР} = -30,625 + (0,112 \times \text{ЧСС}) - (0,770 \times \text{ЕІА } \alpha\text{-1-ІП}) + (1,886 \times \text{хімаза}) + (7,663 \times \text{ТІА } \alpha\text{-1-ІП})$$

$$R = 0,517, R^2 = 0,268, F = 4,656, p < 0,003$$

За одержаною моделлю ЧСС, активність протеїназ вазоконстрикторної дії та їхніх інгібіторів можна вважати незалежними чинниками, які мають істотний вплив на функціональний стан дихальної системи в пацієнтів із БЛД.

$$7) \text{ЧСС} = 376,267 + (0,703 \times \text{ЧДР}) - (0,382 \times \text{гемоглобін}) - (21,947 \times \text{ЕЕл}) - (94,438 \times \text{НТПП}) - (24,522 \times \text{ТІА } \alpha\text{-1-ІП}) - (0,481 \times \text{ІЛ-1}\beta) - (0,00506 \times \text{маса тіла при народженні})$$

$$R = 0,616, R^2 = 0,379, F = 4,183, p < 0,001$$

Ця модель показує наявність впливу на функціональний стан серцево-судинної системи таких чинників, як частота дихальних рухів, рівень гемоглобіну, активність протеїназ деструктивної (ЕЕл; $p < 0,05$) та вазоконстрикторної (НТПП; $p = 0,004$) дій з їхнім інгібітором (ТІА α -1-ІП; $p = 0,004$), рівень прозапального цитокіну – ІЛ-1 β ($p < 0,05$) та маси тіла при народженні ($p < 0,05$). У патогенезі хронічних захворювань легень, у тому числі при БЛД, залучені в основному макрофаги та нейтрофіли, що пов'язано з розвитком оксидативного стресу, який надає захворюванню системний характер [4]. У результаті пошкодження макрофаги, які циркулюють, і моноцити мігрують в ушкоджені місця, активуються та виділяють прозапальні цитокіни (насамперед ФНП- α , ІЛ-1 β). Ці медіатори локально підвищують проникність судин, стимулюють ендотеліальну адгезію, активацію, міграцію нейтрофілів.

Нейтрофіли мають набір гідролітичних ферментів, що діють на всі структурні елементи поверхні клітин та екстрацелюлярного матриксу, серед них протеолітичні – еластаза, найбільш здатна до деструкції тканин [10, 13–15].

Обговорення

Протягом клініко-біохімічного обстеження дітей із БЛД обрали параметри, що дали змогу оцінювати ступінь індивідуального ризику несприятливого перебігу захворювання: основні показники кислотно-лужного стану крові (парціальний тиск CO_2 , рН крові), SaO_2 , Р ЛА, рівень Нб, частота серцевих скорочень і дихальних рухів. Як з'ясовано в дослідженні, на зазначені показники впливають складові системи протеїназа-інгібітор протеїназ і рівні прозапальних цитокінів, які беруть безпосередню активну участь у патологічному процесі, що врешті призводить до розвитку пневмофіброзу, а змінена активність протеїназ вазоконстрикторної, апоптогенної та деструктивної дії збільшує руйнівний потенціал і зумовлює посилення фібротичних процесів із втратою надалі функції органів і систем.

Висновки

1. Системний аналіз клінічного матеріалу в дітей із різними результатами захворювання в аспекті кліні-

ко-біохімічних взаємовідношень дає змогу виявити відокремлені маркери прогнозу результату захворювання: основні показники кислотно-лужного стану крові (парціальний тиск CO₂, рН крові), сатурація кисню, середній тиск у легеневій артерії, рівень гемоглобіну, частота серцевих скорочень і дихальних рухів, які залежать від компонентів системи протеїназа–інгібітор протеїназ і рівнів прозапальних цитокінів.

2. Оцінювання наведених параметрів дає змогу розробити індивідуальні програми персонального спостереження та тактики клінічного менеджменту, забезпечення персонального діагностичного, терапевтичного підходу, визначення ефективності комплексного лікування та реабілітації дітей із бронхолегеневою дисплазією.

3. Поширеність формування кардіоваскулярних ускладнень у хворих на бронхолегеневою дисплазією супроводжується відмінністю характеру активності чинників, які впливають на деградацію та експансію екстрацелюлярного матриксу, загальної протеолітичної активності, протеїназ вазоконстрикторної та апоптогенної дій, що відбувається на тлі змін кислотно-лужного стану крові.

Перспективи подальших досліджень полягають у необхідності поглибленого обстеження дітей із бронхолегеневою дисплазією для оцінювання стану системи протеїназ різної дії та їхніх інгібіторів у сироватці крові, активності прозапальних цитокінів, кислотно-лужного стану та рівня середнього тиску в легеневій артерії, що дасть змогу запобігти виникненню кардіоваскулярних ускладнень і розробити індивідуальний алгоритм клінічного спостереження за дітьми з бронхолегеневою дисплазією.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 16.04.2018

Після доопрацювання / Revised: 24.04.2018

Прийнято до друку / Accepted: 13.06.2018

Відомості про автора:

Черненко Л. М., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії № 1 та неонатології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Черненко Л. Н., канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии № 1 и неонатологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Chernenko L. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics № 1 and Neonatology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Hospital variation and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a population-based cohort / W.S. Lapcharoensap, C. Gage, P. Kan, J. Profit, et al. // *JAMA Pediatrics*. – 2015. – Vol. 169. – Issue 2. – P. 143–166.
- [2] Day C.L. Bronchopulmonary dysplasia: new becomes old again! / C.L. Day, R.M. Ryan // *Pediatric Research*. – 2017. – Vol. 81. – Issue 1–2. – P. 210–213.
- [3] Prevention and management of bronchopulmonary dysplasia: lessons learned from the neonatal research network / K.A. Kennedy, C.M. Cotten, K.L. Watterberg, et al. // *Seminars in Perinatology*. – 2016. – Vol. 40. – Issue 6. – P. 348–355.

- [4] Петри А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с.
- [5] Baraldi E. Chronic lung disease after premature birth / E. Baraldi, M. Filippone // *New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 357. – P. 1946–1955.
- [6] Jobe A.H. Mechanisms of Lung Injury and Bronchopulmonary Dysplasia / A.H. Jobe // *American Journal of Perinatology*. – 2016. – Vol. 33. – Issue 11. – P. 1076–1078.
- [7] Permissive hypercapnia in extremely low birthweight infants: A randomised controlled multicentre trial / U.H. Thome, O. Genzel-Boroviczeny, B. Bohnhorst, et al. // *Lancet Respiratory Medicine*. – 2015. – Vol. 3. – Issue 7. – P. 534–543.
- [8] Association between anemia and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants / J. Duan, X. Kong, Q. Li, et al. // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 3. – Issue 6. – P. 227–317.
- [9] Hypertonicity contributes to seawater aspiration-induced lung injury: Role of hypoxia-inducible factor 1 α / Z. Liu, B. Zhang, X.B. Wang, et al. // *Experimental Lung Research*. – 2015. – Vol. 41. – Issue 6. – P. 301–315.
- [10] The levels of the neutrophil elastase in the amniotic fluid of pregnant women whose infants develop bronchopulmonary dysplasia / S. Ikeda, K. Kihira, A. Yokoi, et al. // *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2015. – Vol. 28. – Issue 4. – P. 479–483.
- [11] Berkelhamer S.K. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia / S.K. Berkelhamer, K.K. Mestan, R.H. Steinhorn // *Seminars in Perinatology*. – 2013. – Vol. 37. – Issue 2. – P. 124–131.
- [12] Nakanishi H. Impact of pulmonary hypertension on neurodevelopmental outcome in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: A cohort study / H. Nakanishi, A. Uchiyama, S. Kusuda // *Journal of Perinatology*. – 2016. – Vol. 36. – Issue 10. – P. 890–896.
- [13] D'Angio C.T. Blood cytokine profiles associated with distinct patterns of bronchopulmonary dysplasia among extremely low birth weight infants / C.T. D'Angio, N. Ambalavanan, W.A. Carlo // *Journal of Pediatrics*. – 2016. – Vol. 174. – P. 45–51.
- [14] Berkelhamer S.K. Developmental regulation of antioxidant enzymes and their impact on neonatal lung disease / S.K. Berkelhamer, K.N. Farrow // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2014. – Vol. 21. – Issue 13. – P. 1837–1848.
- [15] Effects of the early administration of sivelestat sodium on bronchopulmonary dysplasia in infants: A retrospective cohort study / R. Ogawa, R. Mori, K. Iida, et al. // *Early Human Development*. – 2017. – Vol. 115. – P. 71–76.

References

- [1] Lapcharoensap, W., Gage, S. C., Kan, P., Profit, J., Shaw, G. M., Gould, J. B., et al. (2015). Hospital variation and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a population-based cohort. *JAMA Pediatrics*, 169(2), e143676. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3676
- [2] Day, C. L., & Ryan, R. M. (2017). Bronchopulmonary dysplasia: new becomes old again! *Pediatric Research*, 81(1–2), 210–213. doi: 10.1038/pr.2016.201
- [3] Kennedy, K. A., Cotton, C. M., Watterberg, K. L., & Carlo, W. A. (2016). Prevention and management of bronchopulmonary dysplasia: Lessons learned from the neonatal research network. *Seminars in Perinatology*, 40(6), 348–355. doi: 10.1053/j.semperi.2016.05.010
- [4] Petrie, A., & Sabin C. (2015) *Naglyadnaya medicinskaya statistika [Medical Statistics at a Glance]*. Moscow. [in Russian].
- [5] Baraldi, E., & Filippone, M. (2007). Chronic lung disease after premature birth. *New England Journal of Medicine*, 357(19), 1946–1955. doi: 10.1056/NEJMra067279
- [6] Jobe, A. H. (2016). Mechanisms of Lung Injury and Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of Perinatology*, 33(11), 1076–1078. doi: 10.1055/s-0036-1586107
- [7] Thome, U. H., Genzel-Boroviczeny, O., Bohnhorst, B., Schmid, M., Fuchs, H., Rohde, O., et al. (2015). Permissive hypercapnia in extremely low birthweight infants: A randomised controlled multicentre trial. *Lancet Respiratory Medicine*, 3(7), 534–543. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00204-0
- [8] Duan, J., Kong, X., Li, Q., Hua, S., Zhang, S., Zhang, X., & Feng, Z. (2016). Association between anemia and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Scientific Reports*, 3(6), 227–317. doi: 10.1038/srep22717
- [9] Liu, Z., Zhang, B., Wang, X. B., Li, Y., Xi, R. G., Han, F., et al. (2015). Hypertonicity contributes to seawater aspiration-induced lung injury: Role of hypoxia-inducible factor 1 α . *Experimental Lung Research*, 41(6), 301–15. doi: 10.3109/01902148.2015.1030803
- [10] Ikeda, S., Kihira, K., Yokoi, A., Tamakoshi, K., Miyazaki, K., & Furuhashi, M. (2015). The levels of the neutrophil elastase in the amniotic fluid of pregnant women whose infants develop bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 28(4), 479–83. doi: 10.3109/14767058.2014.921674

- [11] Berkelhamer, S. K., Mestan, K. K., & Steinhorn, R. H. (2013). Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Perinatology*, 37(2), 124–131. doi: 10.1053/j.semperi.2013.01.009
- [12] Nakanishi, H., Uchiyama, A., & Kusuda, S. (2016). Impact of pulmonary hypertension on neurodevelopmental outcome in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: A cohort study. *Journal of Perinatology*, 36(10), 890–896. doi: 10.1038/jp.2016.108
- [13] D'Angio, C. T., Ambalavanan, N., Carlo, W. A., McDonald, S. A., Skogstrand, K., Hougaard, D. M., et al. (2016). Blood cytokine profiles associated with distinct patterns of bronchopulmonary dysplasia among extremely low birth weight infants. *Journal of Pediatrics*, 174, 45–51. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.03.058
- [14] Berkelhamer, S. K., & Farrow, K. N. (2014). Developmental regulation of antioxidant enzymes and their impact on neonatal lung disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, 21(13), 1837–1848. doi: 10.1089/ars.2013.5515
- [15] Ogawa, R., Mori, R., Iida, K., Uchida, Y., Oshiro, M., Kageyama, M., et al. (2017). Effects of the early administration of sivelestat sodium on bronchopulmonary dysplasia in infants: A retrospective cohort study. *Early Human Development*, 115, 71–76. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2017.09.016