УДК: 616.12: 616.13/14- 053.2: 616.233/24 - 007.17-053.31

РОЛЬ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ И НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА В ФОРМИРОВАНИИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

Марифалиева М.З., Салихова К.Ш., Абдурахманова Ф.Р.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, г. Ташкент

ХУЛОСА

Мақсад. *Бронх-ўпка дисплазияси (БЎД) бор бўлган муддатидан олдин туғилган чақалоқларда ўпка гипертензияси ривожланишида қон- томир эндотелий ўсиш омили (VEGF) ва натрийуретик пептид (NT-proBNP)нинг ролини анклаш.*

Материал ва усуллар. *Назоратдаги 67 нафар чақалоқларни гестацион еши ва вазнига қараб икки турга бўлдик. Бронх-ўпка дисплазияси ривожланишига қараб беморлар икки клиник гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳ – респиратор бузилишлари бўлган ва неонатал давр охирида бронх-ўпка ривожланган 37 нафар гестацион ёши 28,6±1,7 хафта, жуда камвазнли 1095,1±156,1 гр., тана узунлиги – 39,3±2,5 см бўлган муддатидан олдин туғилган чақалоқлар. 2-гурух – бронх-ўпка дисплазияси ривожланмаган, РДС ташҳиси қўйилган 30 нафар гестацион ёши 30,1±1,5 хафта, жуда камвазнли 1263,4±109,3 гр., тана узунлиги – 41,3±2,5 см бўлган муддатидан олдин туғилган чақалоқлар. Қон-томир эндотелий ўсиш омили (VEGF) даражаси Randox аппаратида биочип технологияси усули орқали ва NT-proBNP миқдори қон плазмасида фермент билан боғланган иммунофермент (ИФА) таҳлил усули орқали белгиланди.*

Олинган натижалар. *Қон-томир эндотелий ўсиш омили (VEGF) даражасининг камайиши ва NT-proBNP микдорининг ошиши БЎД ривожланган болаларда ўпкани гипертензияси шаклланишидан далолат беради.*

Калит сўзлар: *муддатидан олдин туғилган чақалоқлар, қон-томир эндотелий ўсиш омили (VEGF), бронх-ўпка дисплазияси.*

SUMMARY

Objective of the study. *To determine the role of vascular endothelial growth factor (VEGF) and natriuretic peptide (NT-proBNP) in the development of pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia (BPD) in preterm newborns.*

Materials and methods. *A total of 67 newborns were observed and divided into two groups according to gestational age and birth weight. Depending on the presence of bronchopulmonary dysplasia, the patients were allocated into two clinical groups. Group 1 included 37 preterm newborns with respiratory disorders who developed bronchopulmonary dysplasia by the end of the neonatal period. Their gestational age was 28.6 ± 1.7 weeks, birth weight – 1095.1 ± 156.1 g, and body length – 39.3 ± 2.5 cm. Group 2 included 30 preterm newborns diagnosed with respiratory distress syndrome (RDS) who did not develop bronchopulmonary dysplasia. Their gestational age was 30.1 ± 1.5 weeks, birth weight – 1263.4 ± 109.3 g, and body length – 41.3 ± 2.5 cm. VEGF levels were determined using biochip technology on a Randox analyzer, and plasma NT-proBNP concentration was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).*

Results. *A decrease in vascular endothelial growth factor (VEGF) levels and an increase in NT-proBNP concentration in infants who developed BPD indicate the formation of pulmonary hypertension.*

Keywords: *preterm newborns, vascular endothelial growth factor (VEGF), bronchopulmonary dysplasia.*

Совершенствование методов интенсивной респираторной терапии у новорожденных позволило повысить выживаемость преждевременно рожденных детей. Среди патологических состояний у недоношенных детей особое место занимают респираторные расстройства требующие проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с последующим развитием осложнений бронхолегочной дисплазии (БЛД) [1,3]. Согласно данным национальной программы аудита неонатальной помощи Великобритании, бронхолёгочная дисплазия (БЛД) развивается у 33% детей, рождённых на сроке гестации менее 32 недель и доживших до 36 недель скорректированного гестационного возраста (СГА) [2]. Бронхолёгочная дисплазия (БЛД) микроскопически характеризуется упрощённой, увеличенной структурой альвеол, а в тяжёлых случаях снижением развития лёгочной сосудистой сети [5,7]. Считается, что БЛД вызывается различными антенатальными и постнатальными повреждающими факторами на незрелые лёгкие, клинически проявляясь необходимостью в продолжительной респираторной поддержке и типичнымин рентгенологическими признаками пятнистой гиперинфляции с чередующимися участками затемнения и просвет-

ления [8]. Частота умеренной/тяжёлой формы БЛД неуклонно возрастает с уменьшением гестационного возраста:от 44% на 27-й неделе до 68% на 24-й неделе [10]. В последние годы всё больше внимания уделяется лёгочной гипертензии (ЛГ) как важному осложнению, связанному с бронхолёгочной дисплазией (БЛД). Лёгочная гипертензия (ЛГ) определяется гемодинамически как среднее давление в лёгочной артерии ≥20 мм рт.ст. У младенцев в возрасте старше 3 месяцев (согласно Всемирному симпозиуму по лёгочной гипертензии 2018 года) [13].

Важным маркером проявления дыхательной недостаточности и повреждения легочной ткани или его восстановительных процессов служит фактор роста эндотелия сосудов (VEGF).VEGF оказывает влияние на процессы васкулогенеза и созревания легких. VEGF играет важную роль в патогенезе легочной гипертензии (ЛГ) при бронхолегочной дисплазии (БЛД) у детей, способствуя аномальному ремоделированию сосудов и задержке их роста, что приводит к повышению легочного сосудистого сопротивления. Изменения в экспрессии VEGF могут нарушать нормальное развитие сосудистой сети легких, а также влиять на альвеолярную диффузию, усугубляя течение заболевания и приводя к правожелудочковой недостаточности [13,14].

Другим и одним из наиболее ценных биомаркёров при ЛГ является мозговой натрийуретический пептид (BNP) и его NT-концевой предшественник - NTproBNP. Он секретируется миоцитами желудочков сердца и его высвобождение в системный кровоток прямо пропорционально степени перегрузки желудочков объёмом или давлением [15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Является изучение роли фактора роста эндотелия сосудов и (VEGF) и натрийуретического пептида (NT-proBNP) в формировании легочной гипертензии у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом центре Педиатрии. Было обследовано 67 недоношенных новорожденных с РДС. В зависимости от развития БЛД эти дети были разделены на 2 клинические группы: 1–ю группу составили 37 недоношенных детей, у которые имели респираторные расстройства и в конце неонатального периода развилась БЛД, 2-группу составили 30 недоношенных новорожденных без БЛД. Анализ гестационного возраста при рождении показал, что 1 группу составили дети рожденные в сроке гестации 28,6±1,7 недель, с массой тела-1095,1±156,1 нгр, длиной тела – 39,3±2,5 см. 2–группу составили дети с гестационным возрастом 30,1±1,5 недель, с массой тела 1263,4±109,3 гр, длиной тела – 41,3±2,5 см. Критерием исключения были новорожденные дети с наследственными, хромосомными заболеваниями, врожденными пороками сердца.

Диагноз «бронхолегочная дисплазия» был установлен согласно международной классификации болезней X пересмотра. Для диагностики и оценки тяжести синдрома дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных оценивалась по шкале Сильвермана–Андерсена [Silverman W.Andersen D.1956]. Клинические методы включали оценку факторов анамнеза состояние здоровья матерей, течения беременности и родов и оценку общего состояния новорожденных, складывающуюся из синдромов комплекса, отражающего функции органов и систем организма, степени тяжести дыхательной недостаточности, параметров искусственной вентиляции легких, аускультативные данные, мониторинга гемодинамических показателей (ЧСС, АД, ЧД.SatO2), контроль проводимой терапии. Интенсивная терапия представляла собой стандартную программу этиологической и по синдромной терапии. Определение показателей фактора роста эндотелий сосудов (VEGF) методом биочип технологии на аппарате «Randox», NA-proBNP определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА) сыворотки крови и проводили эхокардиографию (ЭхоКГ), давление легочной артерии (рЛА) определяли с помощью непрерывно волновой доплерографии. Статическая обработка полученных результатов проводилась с использованием прикладных программ математико-статистического анализа Microsoft Excel Version 7.0. Достоверность различий статистических совокупностей оценивалась параметрическими методами для различных дисперсий по критерию Стьюдента.а

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика детей обследуемых групп проводилась в динамике включая показателей мониторинга жизненно важных функций организма новорожденных. Сравнительная оценка общеклинических признаков новорожденных с БЛД представленно в таблице 1.

Оценка состояния детей в неонатальном периоде показала, что подавляющее большинство обследованных родились в тяжелом состоянии. Тяжесть состояния была обусловлена дыхательной недостаточностью, незрелостью, перенесенной хронической внутриутробной и острой гипоксией в родах. Все дети родились в состоянии асфиксии среднетяжелой и тяжелой степени. При оценке выраженности дыхательной недостаточности тяжелой степени ДН чаще наблюдалось у новорожденных основной группы 59.5%. Состояние новорожденных, которым потребовалась продленная ИВЛ с рождения расценивалось как очень тяжелое.

У детей с бронхолегочной дисплазией выявлено достоверное снижение VEGF в сыворотке крови в течении всего неонатального периода (рна<на0,01) (табл. 2),что свидетельствует в пользу активации фиброзирования и торможения онтогенеза легких в неонатальном периоде. Необходимо отметить, что ингибирование активности VEGF способствует раз-

витию аномальной вазодилятации легочных кровеносных сосудов с гемодинамическими нарушениями и развитию легочной гипертензии.

Концентрация сосудистых маркёр NT-proBNP в крови больных БЛД была статистически значимо выше значений группы сравнения (рна=0,001). Концентрация NT-proBNP у больных без БЛД составила 151,16±61,1 пг/мл, у больных с БЛД 333.5±72,2 пг/мл.

Таблица 1

Сравнительная общеклиническая характеристика новорожденных

Признаки	Основная группа n=37	Сравнительная группа n=30	P
Срок гестации, нед	28,9±1,7	30,1±1,5	<0,01
Средний вес, при рожд гр	1095,1±156,9	1263,4±109,3	<0,001
Шкала Апгара На 1 мин, балл На 5 мин, балл	 4,9±1,9 5,9±1,3	 5,6±1,5 6,7±1,6	<0,001
шкала Сильвермана 4 баллов-РДС I ст 5-6 баллов-РДС IIнст 6 баллов наРДС IIIнст	10,8 на% 29,7 на% 59,5 на%	36.6% 36.6% 26.6%	<0,01 <0,01 <0,01
Продолжительность ИВЛ, часы	752,3±36,5	152,5±24,9	<0,001

Примечание:Р-достоверность при сравнении показателей основной группы и группы сравнения.

Таблица 2

Показатели общего уровня VEGF и NAproBNP в сыворотке крови у детей с БЛД и обследованных групп сравнения

Показатели	7 сутки		14 сутки		28 сутки	
	Основная группа n=37	Группа сравнения n=30	Основная группа n=37	Группа сравнения, n=30	Основная группа n=37	Группа сравнения, n=30
VEGF пг/мл	93,7	142,2 p<0,01	97,59	159,85 P<0,01	98,24	163,2 P<0,01
NA-proBNP пг/мл	167,08	156,9 *p>0,05	354,03	145,9 *P<0,01	500,07	147,78 *P<0,001

Примечание:*достоверность разницы показателей основной группы и группы сравнения.

Выявлена зависимость между VEGF и показателями $SatO_2$, pCO_2, давления в легочной артерии (табл.3). Данные позволяют сделать вывод о прямой достоверной зависимости повышения давления в легочной артерии от активации фиброза и торможения онтогенеза легких. Гипоксия и гиперкапния также влияли на уровень VEGF в сыворотке крови.

При проведении корреляции уровня сосудистого эндотелиального фактора роста с уровнем давления в легочной артерии также выявлена достоверная отрицательная связь (r=-0,44; p<0,05). Таким образом, повышенное давление в легочной артерии тормозило рост сосудов легких.

Таблица 3

Коррелятивные связи VEGF в сыворотке крови с давлением в легочной артерии (рЛА), сатурацией кислорода (SatO) и показателями кислотно-основного состояния крови у детей с БЛД

	рЛА	SatO2	pO2	PCO2	BE	pH
VEGF (пг/мл)	r=0,44 *p<0,05	r=0,40 *p>0,05	r=0,37 *p>0,05	r=0,25 *p>0,05	r=0,20 *p>0,05	r=0,28 *p>0,05

Выявлена достоверная прямая зависимость активации Na-proBNP крови и рЛА. Учитывая данные литературы о склонности к преобладанию вазоконстрикции у недоношенных детей, можно сделать вывод, что замедление ангиогенеза снижало объем легочного сосудистого русла, повышало давление в легочных сосудах и способствовало нарушению матриксного синтеза. Причем имелась достоверно отрицательная зависимость кислорода от уровня VEGF, на основании чего можно говорить о стимуляции вазодилатации у детей с БЛД повышенным давлением кислорода и наоборот.

ВЫВОДЫ

Таким образом, повышенное давление в легочной артерии можно считать предиктором неблагоприятного исхода бронхолегочной дисплазии с формированием пневмофиброза. Низкое содержание VEGF у детей с БЛД мы расценивали как торможение активации VEGF, а следовательно и роста сосудов у детей с бронхолегочной дисплазией. У детей снижение VEGF(p<0,05), свидетельствующие о торможении ангиогенеза приводит к снижению интенсивности роста сосудов аномальной вазодилятации легочных сосудов, что способствует повышенной вазореактивности легочных сосудов с увеличением общего сосудистого сопротивления. Данные гемодинамические нестабильности способствуют развитию ЛГ у детей при бронхолегочной дисплазиии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Been J.V., DebeeraA., van Iwaarden J.F.,Kloosterboer N.et al. Early alterations of growth factor patterns in bronchoalveolar lavage fluid from preterm ainfantsa developingн abronchopulmonary dysplasia. Pediatr. Res.2010; 67(1): 83–9.DOI:на10.1203/PDR.0b013e3181c132762.
2. Chen S., Rong M., Platteau A., Hehre D. et al. CTGF disrupts alveolarization and ainduces pulmonary hypertension in neonatal mice: implication in the pathogenesis of severe bronchopulmonary dysplasia. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol.Physiol. 2011; 300(3): L330–40. DOI: 10.1152/ajplung.00270.2010
3. Hansmann G., Sallmon H., Roehr C.C., Kourembanas S. et al.European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network(EPPVDN). Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia.Pediatr. Res.2021;89(3):446–55. DOI:10.1038/s41390-020-0993-4
4. Hilgendorff A., Reiss I., Ehrhardt H., Eickelberg O. et al. Chronic lung disease ain the preterm infant. Lessons learned from animal models. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2014; 50(2): 233–45. DOI: 10.1165/rcmb. 2013-0014TR
5. Mathew R.Signaling pathways involved in the development of bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension. Childrenна(Basel). 2020; 7(8): 100
6. Mandell E.W., Abman S.H. Fetal vascular origins of bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr.2017; 185:70.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.03.024.
7. Morrow L.A., Wagner B.D., Ingram D.A., Poindexter B.B. et al. Antenatal determinants of bronchopulmonary dysplasia and late respiratory disease in preterm infants. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2017; 196(3): 364–74. DOI: 10.1164/rccm.201612-2414OC
8. Mestan K.K., Gotteiner N., Prota N., Grobman W. et al. Cord blood biomarkers of placental maternal vascular underperfusion predict bronchopulmonary adysplasia-associated pulmonary hypertension. J. Pediatr. 2017; 185: 33–41. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.01.015
9. Sahni M., Bhandari V. Pathomechanisms of the origins of bronchopulmonary dysplasia.Mol.Cell Pediatr. 2021;8:21. DOI: 10.1186/s40348-021-00129-5
10. Stark A., DammannнаC., NielsenaH.C., Volpe M.V. A pathogenic relationship of bronchopulmonary dysplasia and retinopathy of prematurity? A review of angiogenic mediators in both diseases. Front. Pediatr. 2018; 6: 11.
11. DOI: 10.3389/fped.2018.0012511.7aSalaetsнаT., GieнаA., Tack B., Deprest J. et al. Modelling bronchopulmonary dysplasia in animals: argument for the preterm rabbit model. Curr.Pharm. Des. 2017;23(38): 5887–901. DOI: 10.2174/1381612823 66617092612355
12. Wallace B., Peisl A., Seedorf G., Nowlin T. et al. Anti-sFlt-1 therapy preserves lung alveolar and vascular growth in antenatal models of bronchopulmonary dysplasia. Am. J.Respir. Crit.наCare Med.2018; 197(6): 776– 87. DOI: 10.1164/rccm.201707-1371OC
13. Villamor-Martinez E.aÁlvarez-Fuente M., Ghazi A.M.T., Degraeuwe P.Association of chorioamnionitis with bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: a systematic review, meta-analysis, and metaregression.JAMA Netw. Open. 2019; 2(11): e1914611. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.1461113.
14. Watterberg K.L., Demers L.M., Willems M.G.M., Kemp M.W., Fast L.A., Wagemaker N.M.M. et al. Pulmonary vascular changes in extremely preterm sheep after intra amniotic exposure to Ureaplasma parvum and lipopolysaccharide. PLoS One. 2017; 12(6): e0180114. DOI: 10.1371/journal.pone.0180114
