

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ БЕЛКА КЛЕТКИ КЛАРА ПРИ БРОНХОЛЁГОЧНОЙ ДИСПАЗИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Журавлева Л. Н., Новикова В. И.

Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет,  
Витебск, Беларусь

*Введение.* Бронхолёгочная дисплазия (БЛД) – полиэтиологичное хроническое заболевание морфологически незрелых лёгких, развивающееся у недоношенных новорожденных, получающих кислородотерапию и находящихся на искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ). Изучение течения и исходов бронхолёгочной дисплазии – одно из значимых направлений современных исследований в педиатрии.

Целью работы было определение уровней белка клетки Клара (БКК) в трахеальном аспирате и сыворотке крови у недоношенных детей с признаками дыхательной недостаточности, находящихся на ИВЛ, у которых впоследствии диагностирована БЛД.

*Материал и методы.* Под нашим наблюдением были 34 недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями, находящихся на ИВЛ более 1 недели. Объект исследования – сыворотка и трахеобронхиальный аспират, забор осуществляли дважды, на 1-2 сутки и на 10-12 сутки.

*Результаты.* У детей, у которых развилась БЛД, отмечен низкий уровень БКК в трахеальном аспирате. Уровень БКК положительно коррелировал с диагнозом БЛД и отрицательно – с тяжестью заболевания.

*Выводы.* У детей с бронхолёгочной дисплазией на 1-2 и 10-12 сутки жизни в ТА и сыворотке крови наблюдалась низкая концентрация БКК ( $p < 0,01$ ) по сравнению с группой детей без БЛД.

**Ключевые слова:** новорождённые, бронхолёгочная дисплазия, белок клетки Клара, биомаркеры, недоношенные дети.

*Для цитирования:* Журавлева, Л. Н. Прогностическое и диагностическое значение уровня белка клетки Клара при бронхолёгочной дисплазии у недоношенных новорожденных / Л. Н. Журавлева, В. И. Новикова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2020. Т. 18, № 3. С. 304-308. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-3-304-308>.

### Введение

Бронхолёгочная дисплазия (БЛД) – это хроническое заболевание лёгких, чаще всего встречается у недоношенных детей, которые длительно нуждались в проведении искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) и/или дополнительной дотации кислорода при остром респираторном дистресс-синдроме [1, 2, 3, 4]. Хотя успехи, достигнутые в последние годы, в терапии и уходе за новорожденными привели к улучшению показателей выживаемости недоношенных детей, не отмечается значительного прогресса в снижении количества детей с БЛД. Отсутствие прогресса в данном вопросе можно частично объяснить ограниченными терапевтическими возможностями, доступными для профилактики и лечения БЛД [5, 6, 7]. БЛД приводит к снижению функции лёгких, хронической гипоксии и возникновению отдаленных неврологических нарушений [1, 3, 8]. По современным критериям БЛД определяется как потребность в дополнительной дотации кислорода более 28 дней, а степень тяжести заболевания классифицируется в соответствии с гестационным возрастом (необходимость в проведении ИВЛ возникает только при тяжелой форме БЛД) [3, 8, 9]. Таким образом, для установки диагноза и степени тяжести БЛД требуется определенное время (не менее 1 месяца) [3, 10, 11]. Поэтому для раннего прогнозирования БЛД актуален поиск современных биомаркеров.

Белок клетки Клара (БКК) секретируется клетками респираторного эпителия, располо-

женного в терминальных бронхиолах. БКК – это наиболее распространенный белок в содержимом трахеобронхиального дерева у новорожденных [12, 13]. БКК имеет противовоспалительную, иммуномодулирующую и регенераторную функции [13, 14]. Биологическая роль БКК остается не полностью выясненной, хотя было продемонстрировано его участие в каскаде воспалительных реакций [14, 15]. БКК ингибирует активность фосфолипазы А2 как *in vitro*, так и *in vivo*, что приводит к противовоспалительному эффекту. Он участвует в подавлении сигналов от гамма-интерферона, а также в модуляции ответов Т-хелперов второго типа на провоспалительные стимулы. Кроме того, БКК, по-видимому, активируется тканевыми трансглутаминазами, включая активированный фактор XIII, ингибирует тромбин-стимулированную агрегацию тромбоцитов. Исследования роли БКК, как потенциального маркера БЛД, показали противоречивые результаты [16, 17, 18, 19].

*Целью нашего исследования* было определение уровней БКК в трахеальном аспирате и сыворотке крови у недоношенных детей с признаками дыхательной недостаточности, находящихся на ИВЛ, у которых впоследствии диагностирована БЛД.

### Материал и методы

Данная работа проводилась на базах Витебского областного детского клинического центра и роддомов г. Витебска. Исследование одобрено этической комиссией ВГМУ. Под нашим наблюдением находились 34 недоношенных но-

ворожденных с дыхательными нарушениями, которые находились на ИВЛ более 1 недели (16 новорожденных были с врожденной пневмонией и 18 – с РДС). Все дети с респираторной патологией были недоношенные, с гестационным возрастом 27-35 недель, массой тела при рождении 930-2120 г и длиной от 35 до 44 см. Объект исследования – сыворотка и трахеобронхиальный аспират (ТА); забор осуществляли дважды, на 1-2 сутки и на 10-12 сутки.

Взятие трахеобронхиального аспирата у недоношенных новорожденных осуществлялось при санации дыхательных путей: в эндотрахеальную трубку вводилось 0,5 мл стерильного физиологического раствора с последующей его аспирацией. Образцы сразу же центрифугировали в течение 10 минут при 2500 об/мин.

Периферическую венозную кровь в объеме 1 мл забирали в стандартные пробирки. После центрифугирования (2000 оборотов) в течение 10 минут получали сыворотку крови (0,3-0,5 мл). Весь биологический материал хранился в пробирках без использования консерванта при температуре -20°C. В сыворотке крови и ТА определяли содержание БКК методом ИФА при помощи поликлональных антител с использованием реактивов «Fine Test» фирмы «Wuhan Fine Biotech Co» (Китай). Учет реакции выполняли на фотометре универсальном Ф 300 ТП (ОАО Витязь Беларусь). Результат выражали в пг/мл (диапазон 62,5-4000 пг/мл, чувствительность данного метода <37,5 пг/мл).

В связи с целью исследования все дети были разделены на группы: в группу 1 вошли дети (n=13), у которых впоследствии была диагностирована БЛД, в группу 2 включены новорожденные без БЛД (n=21). Диагноз бронхолегочной дисплазии установлен в соответствии с клиническими рекомендациями [3, 8, 20]. При постановке диагноза БЛД нами учитывались клинические критерии (ИВЛ в течение и/или более первой недели жизни, кислородотерапия и/или кислородозависимость в возрасте более 28 дней и старше, наличие дыхательной недостаточности или бронхообструктивного синдрома в возрасте 28 дней и старше) и рентгенологические критерии (интерстициальный отек, фиброз, участки повышенной прозрачности легочной ткани, уплотнения ленточного характера). Степень тяжести БЛД устанавливали в соответствии с международными критериями [3, 20, 21]. У 6 детей наблюдалось легкое течение заболевания, у 5 – средняя степень тяжести БЛД, у 2 – тяжелая БЛД. У 10 пациентов данной группы диагностирована «новая форма» БЛД. Из исследования исключали детей с хромосомными аномалиями, врожденными заболеваниями и пороками развития лёгких.

Осуществлялись тщательный сбор соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей, оценка факторов риска развития осложнений в раннем периоде адаптации, клиническое наблюдение и лабораторное обследование (общий анализ крови, мочи, рентгенография грудной клетки, ультразвуковое исследование

головного мозга и органов брюшной полости, биохимический анализ крови, рентгенографическое и/или компьютерное исследование органов грудной клетки).

Статистическую обработку материала проводили с использованием стандартного пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Нами использованы также непараметрические методы статистического исследования: критерии Манна-Уитни, критерий Вилкоксона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Мы тщательно проанализировали соматический и акушерский анамнез матерей, однако не получили статистически значимых различий между группами детей ни по наличию у их ма-

**Таблица 1.** – Сравнительная клиническая характеристика новорожденных, у которых впоследствии диагностирована БЛД

**Table 1.** – Comparative clinical characteristics of newborns in whom BPD was subsequently diagnosed

Признаки	Дети с БЛД (n=13)	Дети без БЛД (n=21)	P
Масса при рождении, г	1342±256	1759±376	<0,01
Мужской пол (%)	6 (46,2)	12 (57,1)	0,4
Гестационный возраст, недель	31,1±2,3	33,2±1,7	<0,01
Оценка по шкале Апгар на первой минуте	4,5 [3,5-6]	5 [4-6]	0,15
Пренатальное использование стероидов (%)	7 (53,8)	13 (61,9)	0,5
Роды путем кесарева сечения (%)	8 (61,5)	16 (76,2)	0,3
Синдром задержки внутриутробного развития (%)	3 (23,1)	7 (33,3)	0,4
Артериальная гипертензия у матери (%)	4 (30,8)	9 (38,1)	0,5
Хориоамнионит, %	3 (23,1)	4 (19,1)	0,9
Гестационный сахарный диабет	2 (15,4)	3 (14,3)	0,95
Эндотрахеальное введение сурфактанта (%)	11 (84,6)	8 (38,1)	0,05

терей инфекционной патологии, ни другой соматической или акушерской патологии (табл. 1).

Исходя из данных таблицы 1, можно сделать вывод о том, что дети с БЛД статистически достоверно имели меньшую массу при рождении и большую степень недоношенности. Тем не менее, требуется определенное время, прежде чем будет установлен диагноз и определена степень тяжести БЛД. Следовательно, современные биомаркеры, позволяющие производить раннюю диагностику и определение степени тяжести БЛД, должны быть полезны для раннего прогнозирования этого заболевания [18, 19].

Мы определяли концентрации БКК в содержимом трахеобронхиального дерева у детей исследуемых групп с БЛД и без наличия БЛД (табл. 2).

**Таблица 2.** – Концентрация БКК (пг/мл) в ТА у недоношенных новорожденных

**Table 2.** – The concentration CCP (pg/ml) in TA in preterm newborns

Дни наблюдения	Дети с БЛД (n=13)	Дети без БЛД (n=21)
1-2 день	1954,2 [1021,2-2673,8]*	2475,1 [1676,5-3,511]
10-12 день	1653,4 [849,2-2187,4] *	2273,6 [1348,4-3281,5]

Примечание – \*  $p$  1-2 < 0,01

Уровень БКК в ТА у детей на 1-2 сутки с последующим развитием БЛД был значимо ниже (1954,2 [1021,2-2673,8] пг/мл), чем у детей, не имевших ее признаков впоследствии (2475,1 [1676,5-3,511] пг/мл). При исследовании уровня БКК в трахеальном аспирате на 10-12 день в группе детей с БЛД данный показатель был еще статистически ниже, чем у пациентов группы 2 (без БЛД) и составил 1653,4 пг/мл [849,2-2187,4] пг/мл и 2273,6 пг/мл [1348,4-3281,5] пг/мл, соответственно). Нами отмечено также падение уровня БКК в обеих группах на 10-12 сутки. Это можно объяснить снижением пролиферативной активности клеток Клара и угнетением выработки данными клетками специфического противовоспалительного протеина, что связано с уменьшением воспалительной реакции в лёгочной ткани и развитием процессов фиброобразования.

При внутригрупповом анализе мы не смогли установить корреляционную связь между определением степени тяжести БЛД (легкая, средняя и тяжелая) и степенью снижения БКК в трахеальном аспирате. Мы выявили статистически достоверную положительную корреляционную связь между концентрацией БКК в ТА и установлением диагноза БЛД как на 1-2 сутки, так и на 10-12 сутки ( $r=0,6$ ;  $p=0,03$  и  $r=0,3$ ;  $p=0,01$ , соответственно). Нами выявлена отрицательная корреляционная связь между тяжестью процесса, длительностью ИВЛ и уровнем БКК ( $r=-0,51$ ,  $p=0,04$  и  $r=-0,63$ ,  $p=0,03$ ).

Проведен анализ содержания БКК в сыворотке крови в те же дни наблюдения, что и забор ТА (табл. 3).

**Таблица 3.** – Уровень БКК (пг/мл) в сыворотке крови у недоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией

**Table 3.** – The CCP level (pg/ml) in blood serum in preterm newborns with bronchopulmonary dysplasia

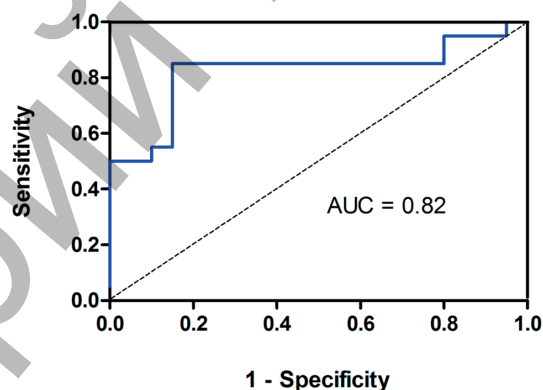
Дни наблюдения	Дети с БЛД (n=13)	Дети без БЛД (n=21)
1-2 день	754,3 [398,4-1876,2]*	1476,5 [1163,9-2647,5]
10-12 день	548,6 [326,5-1524,6]*	1137,8 [679,7-2545,1]

Примечание – \*  $p$  1-2 < 0,01

Невысокое содержание БКК в ТА (табл. 2) коррелирует с низким его содержанием и в сыворотке крови у детей с признаками БЛД и без БЛД (табл. 3).

Однако на 1-2 сутки уровень БКК в сыворотке крови у детей с БЛД (754,3 [398,4-1876,2] пг/мл) был значимо ниже, чем у детей, не имевших признаков БЛД впоследствии (1476,5 [1163,9-2647,5] пг/мл). При исследовании уровня БКК в сыворотке крови на 10-12 день в группе детей с БЛД данный показатель был статистически ниже, чем у пациентов группы 2 (без БЛД), составил 548,6 [326,5-1524,6] пг/мл и 1137,8 [679,7-2545,1] пг/мл, соответственно.

Нами проведен также корреляционный анализ между концентрацией БКК в сыворотке крови и диагнозом БЛД, тяжестью заболевания и длительностью ИВЛ, но более выраженную зависимость мы получили между концентрацией БКК в ТА, чем в сыворотке. Таким образом, было принято решение провести гос-анализ для уровня БКК в содержимом трахеобронхиального дерева с целью ранней диагностики БЛД у недоношенных новорожденных детей (рисунок).



**Рисунок – ROC-кривая для уровня БКК в ТА при БЛД**  
Fig. – ROC-curve for CCP level in TA in BPD

Невысокое содержание БКК в ТА (табл. 2) коррелирует с низким его содержанием и в сыворотке крови у детей с признаками БЛД и без БЛД (табл. 3).

На 10-12-е сутки жизни недоношенного ребенка концентрация БКК менее 1432,6 пг/мл обладает чувствительностью 85,6% и специфичностью 79,0% для диагностики БЛД (площадь под кривой (AUC) составила 0,82 (95% доверительный интервал равен 0,679-0,937  $p < 0,001$ ). Прогностическая ценность положительного результата данного теста – 84%, отрицательного результата – 69,3%.

### Выводы

1. У детей с БЛД на 1-2 и 10-12 сутки жизни в ТА и сыворотке крови наблюдалась статистически более низкая концентрация БКК ( $p < 0,01$ ) по сравнению с группой детей без БЛД.

2. Концентрация БКК в трахеальном аспирате на 10-12 сутки жизни недоношенного ребенка менее 1432,6 пг/мл является прогностическим и диагностическим критерием БЛД с чувствительностью 85,6% и специфичностью 79,0%.

## Литература

1. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии : руководство для практических врачей / под ред. А. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой, И. В. Давыдовой. – Москва : ПедиатрЪ, 2013. – 176 с.
2. Бойцова, Е. В. Последствия бронхолегочной дисплазии для респираторного здоровья детей, подростков и молодых взрослых / Е. В. Бойцова, А. В. Богданова, Д. Ю. Овсянников // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2013. – Т. 5, № 1. – С. 5-11.
3. Бронхолегочная дисплазия : методические рекомендации / под ред. Н. Н. Володина. – Москва : РГМУ, 2010. – 56 с.
4. Bhandari, A. Bronchopulmonary dysplasia: an update / A. Bhandari, V. Bhandari // Indian J. Pediatr. – 2007. – Vol. 74, № 1. – P. 73-77. – doi: 10.1007/s12098-007-0032-z.
5. Давыдова, И. В. Профилактические стратегии на этапах формирования и течения бронхолегочной дисплазии / И. В. Давыдова, Л. С. Намазова-Баранова, Г. В. Яцык // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 2. – С. 34-40.
6. Овсянников, Д. Ю. Современные подходы к профилактике и лечению бронхолегочной дисплазии / Д. Ю. Овсянников, А. М. Болибок, М. Даниэл-Абу // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, № 2. – С. 29-35.
7. Polin, R. A. Workbook in Practical Neonatology / R. A. Polin, M. C. Yoder. – 5<sup>th</sup> ed. – Philadelphia : Elsevier Health Science, 2014. – P. 169-183.
8. Deakins, K. M. Bronchopulmonary dysplasia / K. M. Deakins // Respir. Care. – 2009. – Vol. 54, № 9. – P. 1252-1262.
9. Greenough, A. Ventilatory strategies for the extremely premature infant / A. Greenough, M. Premkumar, D. Patel // Paediatr. Anaesthes. – 2008. – Vol. 18, iss. 5. – P. 371-377. – doi: 10.1111/j.1460-9592.2008.02436.x.
10. Павлинова, Е. Б. Бронхолегочная дисплазия: современное состояние проблемы / Е. Б. Павлинова // Омский научный вестник. – 2011. – № 4. – С. 20-22.
11. Niedermaier, A. Bronchopulmonary dysplasia – an overview about pathophysiologic concepts / S. Niedermaier, A. Hilgendorff // Mol. Cell. Pediatr. – 2015. – Vol. 2, № 1. – P. 2. – doi: 10.1186/s40348-015-0013-7.
12. Broeckaert, F. Clara cell secretory protein (CC16): characteristics and perspectives as lung peripheral biomarker / F. Broeckaert, A. Bernard // Clin. Exp. Allergy. – 2000. – Vol. 30, iss. 4. – P. 469-475. – doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00760.x.
13. Broeckaert, F. Clara cell secretory protein (CC16): features as a peripheral lung biomarker / F. Broeckaert, A. Clippe, B. Knoops // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2000. – Vol. 923. – P. 68-77. – doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05520.x.
14. Uteroglobin/Clara cell 10-kDa family of proteins: nomenclature committee report / J. Klug [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2000. – Vol. 923. – P. 348-354. – doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05549.x.
15. Regulation of TH2 responses by the pulmonary Clara cell secretory 10-kd protein / C. H. Hung [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 114, iss. 3. – P. 664-670. – doi: 10.1016/j.jaci.2004.05.042.
16. Clara cell protein expression in human neonates during respiratory distress syndrome / J. Arias-Martinez [et al.] // Cell. Physiol. Biochem. – 2012. – Vol. 29, No 5-6. – P. 753-760. – doi: 10.1159/000264417.
17. Clara cell protein (CC16) – a marker of lung epithelial injury is decreased in plasma and pulmonary edema fluid from patients with acute lung injury / J. A. Kropski [et al.] // Chest. – 2009. – Vol. 135, iss. 6. – P. 1440-1447. – doi: 10.1378/chest.08-2465.
18. Biomarkers for bronchopulmonary dysplasia in the preterm infant / L. Rivera [et al.] // Front. Pediatr. – 2016. – Vol. 4. – Art. 33. – doi: 10.3389/fped.2016.00033.
19. Trembath, A. Predictors of bronchopulmonary dysplasia / A. Trembath, M. M. Laughon // Clin. Perinatol. – 2012. – Vol. 39, iss. 3. – P. 585-601. – doi: 10.1016/j.clp.2012.06.014.
20. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia / R. A. Ehrenkranz [et al.] // Pediatrics. – 2005. – Vol. 116, iss. 6. – P. 1353-1360. – doi: 10.1542/peds.2005-0249.
21. Ryan, R. M. A new look at bronchopulmonary dysplasia classification / R. M. Ryan // J. Perinatol. – 2006. – Vol. 26, iss. 4. – P. 207-209. – doi: 10.1038/sj.jp.7211449.

## References

1. Baranova AA, Namazova-Baranova LS, Davydova IV, editors. *Sovremennye podhody k profilaktike, diagnostike i lecheniju bronholegochnoj displazii*. Moskva: Pediatr; 2013. 176 p. (Russian).
2. Bojцова EV, Bogdanova AV, Ovsjannikov DJu. *Posledstvija bronholegochnoj displazii dlja respiratornogo zdorovja detej, podrostkov i molodyh vzroslyh* [The consequences of bronchopulmonary dysplasia for respiratory health of children, adolescents and young adults]. *Voprosy diagnostiki v pediatrii*. 2013;5(1):5-11. (Russian).
3. Volodin NN, editor. *Bronholegochnaja displazija*. Moskva: RGMU; 2010. 56 p. (Russian).
4. Bhandari A, Bhandari V. Bronchopulmonary dysplasia: an update. *Indian J. Pediatr*. 2007;74(1):73-77. doi: 10.1007/s12098-007-0032-z.
5. Davydova IV, Namazova-Baranova LS, Jacyk GV. *Profilakticheskie strategii na jetapah formirovanija i lechenija bronholegochnoj displazii* [Preventive strategies in the stages of formation and course of bronchopulmonary dysplasia]. *Pediatričeskaja farmakologija* [Pediatric Pharmacology]. 2014;11(2):34-40. (Russian).
6. Ovsjannikov DJu, Bolibok AM, Danijel-Abu M. *Sovremennye podhody k profilaktike i lecheniju bronholegochnoj displazii* [Current approaches to prophylaxis and treatment of bronchopulmonary dysplasia]. *Vestnik sovremennoj kliničeskoj mediciny* [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2016;9(2):29-35. (Russian).
7. Polin RA, Yoder MC. *Workbook in Practical Neonatology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Health Science; 2014. p. 169-183.
8. Deakins KM. Bronchopulmonary dysplasia. *Respir. Care*. 2009;54 (9):1252-1262.
9. Greenough A, Premkumar M, Patel D. Ventilatory strategies for the extremely premature infant. *Paediatr. Anaesthes*. 2008;18(5):371-377. doi: 10.1111/j.1460-9592.2008.02436.x.
10. Pavlinova EB. *Bronholegochnaja displazija: sovremennoe sostojanie problem* [Bronchopulmonary dysplasia: a problem current state]. *Omskij nauchnyj vestnik* [Omsk Scientific Bulletin]. 2011;4:20-22. (Russian).
11. Niedermaier S, Hilgendorff A. Bronchopulmonary dysplasia – an overview about pathophysiologic concepts. *Mol. Cell. Pediatr*. 2015;2(1):2. doi: 10.1186/s40348-015-

- 0013-7.
12. Broeckaert F, Bernard A. Clara cell secretory protein (CC16): characteristics and perspectives as lung peripheral biomarker. *Clin. Exp. Allergy*. 2000;30(4):469-475. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00760.x.
  13. Broeckaert F, Clippe A, Knoops B. Clara cell secretory protein (CC16): features as a peripheral lung biomarker. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000;923:68-77. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05520.x.
  14. Klug J, Beier HM, Bernard A, Chilton BS, Fleming TP, Lehrer RI, Miele L, Pattabiraman N, Singh G. Uteroglobin: clara cell 10-kDa family of proteins: nomenclature committee report. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000;923:348-354. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05549.x.
  15. Hung C-H, Chen L-C, Zhang Z, Chowdhury B, Lee W-L, Plunkett B, Chen C-H, Myers AC, Huang S-K. Regulation of TH2 responses by the pulmonary Clara cell secretory 10-kd protein. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004;114(3):664-670. doi: 10.1016/j.jaci.2004.05.042.
  16. Arias-Martinez J, Palacios-Sanchez M, Delgado-Franco D, Guzmán-Bárceñas J, García-Latorre E, Zhang L, Irlés C. Clara cell protein expression in human neonates during respiratory distress syndrome. *Cell. Physiol. Biochem.* 2012;29(5-6):753-760. doi: 10.1159/000264417.
  17. Kropski JA, Fremont RD, Calfee CS, Ware LB. Clara cell protein (CC16) – a marker of lung epithelial injury is decreased in plasma and pulmonary edema fluid from patients with acute lung injury. *Chest*. 2009;135(6):1440-1447. doi: 10.1378/chest.08-2465.
  18. Rivera L, Siddaiah R, Oji-Mmuo C, Silveyra GR, Silveyra P. Biomarkers for bronchopulmonary dysplasia in the preterm infant. *Front. Pediatr.* 2016;4:33. doi: 10.3389/fped.2016.00033.
  19. Trembath A, Laughon MM. Predictors of bronchopulmonary dysplasia. *Clin. Perinatol.* 2012;39(3):585-601. doi: 10.1016/j.clp.2012.06.014.
  20. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, Wrage LA, Poole K. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr.* 2005;116(6):1353-1360. doi: 10.1542/peds.2005-0249.
  21. Ryan RM. A new look at bronchopulmonary dysplasia classification. *J. Perinatol.* 2006;26(4):207-209. doi: 10.1038/sj.jp.7211449.

## PROGNOSTIC AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE CLARA CELL PROTEIN LEVEL IN BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN PRETERM NEWBORNS

*Zhuravleva L. N., Novikova V. I.*

*Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus*

*Background. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a polyetiological chronic disease of morphologically immature lungs that develops in premature newborns receiving oxygen and undergoing mechanical lung ventilation (MLV). The study of the severity and outcomes of bronchopulmonary dysplasia is one of the significant fields of modern research studies in pediatrics.*

*The aim of our research was to determine Clara cell protein (CCP) levels in tracheal aspirate and blood serum in mechanically ventilated premature newborns with features of respiratory failure, who were subsequently diagnosed with BPD.*

*Material and methods. Under our supervision, there were 34 preterm infants with respiratory disorders, who have been on mechanical ventilation for more than 1 week. The object of the study was serum and tracheal aspirate, sampling was performed twice on the 1st-2nd days and on the 10th-12th days.*

*Results. In children who developed BPD, a low level of CCP in tracheal aspirate was noted. The level of CCP positively correlated with the diagnosis of BPD and negatively with the severity of the disease.*

*Conclusions. Children with bronchopulmonary dysplasia on the 1st-2nd and 10th-12th days of life in TA and blood serum showed a low concentration of CCP ( $p < 0.01$ ) compared with the group of children without BPD.*

*Keywords: newborns, bronchopulmonary dysplasia, Clara cell protein, biomarkers, premature newborns.*

*For citation: Zhuravleva LN, Novikova VI. Prognostic and diagnostic significance of the Clara cell protein level in bronchopulmonary dysplasia in preterm newborns. Journal of the Grodno State Medical University. 2020;18(3):304-308. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-3-304-308>.*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.  
**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Об авторах / About the authors**

\*Журавлева Людмила Николаевна / Zhuravleva Liudmila, e-mail: liudmilaz@mail.ru

Новикова Валентина Ивановна / Novikova Valentina

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

*Поступила / Received: 09.04.2020*

*Принята к публикации / Accepted for publication: 15.05.2020*