

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет»

2-я кафедра детских болезней

**СОСТОЯНИЕ ЭЛАСТАЗА-ИНГИБИТОРНОЙ
СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ В НОРМЕ И
ПРИ ОТДЕЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ
СОСТОЯНИЯХ**

Монография

Под редакцией профессора Н. С. Парамоновой

Гродно
грГМУ
2017

УДК 612.015.13-053.2

ББК 57.3

С 66

Рекомендовано Редакционно-издательским советом ГрГМУ
(протокол № 13 от 23.10.2017)

Авторы: зав. 2-й каф. детских болезней ГрГМУ, д-р мед. наук,
проф. Н. С. Парамонова;
канд. мед. наук, доц. 2-й каф. дет. болезней
Л. Н. Гурина;
ассист. 2-й каф. дет. болезней О. А. Волкова;
ассист. 2-й каф. дет. болезней А. А. Карчевский;
ассист. 2-й каф. дет. болезней Л. Н. Саница.

Рецензент: зав. каф. клинической лабораторной диагностики и
иммунологии ГрГМУ, д-р мед. наук, проф.
С. А. Ляликов;
зав. каф. педиатрии ВГМУ, д-р мед. наук, проф.
И. М. Лысенко.

Состояние эластаза-ингибиторной системы у детей
С 66 в норме и при отдельных патологических состояниях :
монография / Н. С. Парамонова [и др.]; под ред.
Н. С. Парамоновой. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – 132 с.
ISBN 978-985-558-920-5.

В книге изложены современные взгляды на роль протеолитически-антипротеолитической системы в организме человека в норме и при различных патологических состояниях. Наряду с литературными данными, авторы приводят обширный материал собственных исследований по данной проблеме. Монография иллюстрирована 19 таблицами и 1 рисунком. Предназначена неонатологам, педиатрам, врачам лабораторной диагностики, гастроэнтерологам, студентам старших курсов медицинских университетов.

УДК 612.015.13-053.2
ББК 57.3

ISBN 978-985-558-920-5

© ГрГМУ, 2017

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1 НЕЙТРОФИЛЬНАЯ ЭЛАСТАЗА И ЕЕ ИНГИБИТОРЫ. ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ	6
Глава 2 СОСТОЯНИЕ ПРОТЕАЗА-ИНГИБИТОРНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ	15
Глава 3 УРОВЕНЬ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ В ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ.....	21
Глава 4 КОНЦЕНТРАЦИЯ ЭЛАСТАЗЫ И ИНГИБИТОРОВ КАК ИНДИКАТОР ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА.....	32
Глава 5 СОСТОЯНИЕ ЭЛАСТАЗА-ИНГИБИТОРНОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ	40
Глава 6 СОСТОЯНИЕ ЭЛАСТАЗА-ИНГИБИТОРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ.....	66
Глава 7 ЭЛАСТАЗА-ИНГИБИТОРНАЯ СИСТЕМА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ	75
Глава 8 ЭЛАСТАЗА-ИНГИБИТОРНАЯ СИСТЕМА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖКТ У ДЕТЕЙ	84
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	100

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

α 1-АТ	– α 1-антитрипсин
α 2-МГ	– α 2-макроглобулин
АПИ	– α 1-протеиназный ингибитор
БА	– бронхиальная астма
БЛД	– бронхолегочная дисплазия
ВЖК	– внутрижелудочковое кровоизлияние
ВПС	– врожденные пороки сердца
ВУИ	– внутриутробные инфекции
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИМТ	– индекса массы тела
ИП	– индекс протеолиза
КОС	– кислотно-основное состояние
КТФ	– кислородотранспортная функция крови
НЭ	– нейтрофильная эластаза
ОС	– оксидативный стресс
ОФВ1	– объем форсированного выдоха за первую секунду
ПВЛ	– перивентрикулярная лейкомаляция
СДР	– синдром дыхательных расстройств
СИЕ	– ингибиторная емкость сыворотки крови
СРБ	– С-реактивный белок
ФПН	– фетоплацентарная недостаточность
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ЦНС	– центральная нервная система
Э	– эластаза
ЭН	– энцефалопатия новорожденного
ЭНМТ	– экстремально низкая масса тела

ВВЕДЕНИЕ

Протеолитическую систему считают одной из значимых для развития ряда патологических процессов в организме человека [52, 128], а протеолитические ферменты являются самой распространенной группой ферментов в организме, которые обеспечивают метаболизм белков путем их полного или частичного расщепления. При неуправляемом протеолизе происходит деструкция клеток, активация систем свертывания, фибринолиза, комплемента и кининогенеза. Протеолитические ферменты плазмы крови и тканей организма, как правило, способны усиливать действие на организм патогенных факторов: бактерий, вирусов, токсических веществ окружающей среды, что сопровождается патологией бронхолегочной системы [1, 135], желудочно-кишечного тракта [94], почек [122] и других систем организма.

Возросший в последнее время научный интерес к эластазам (Э) и их ингибиторам, объясняется, прежде всего, их активным участием в развитии различных заболеваний воспалительного генеза. От состояния эластаза-ингибиторной системы зависит не только течение, но и исход многих заболеваний. Известна особая диагностическая и прогностическая ценность определения эластаз при хроническом и остром панкреатите, сепсисе, септическом шоке, ДВС-синдроме и других критических состояниях в основном у взрослых пациентов [101]. Есть основания полагать, что эластазы выходят на уровень новых маркеров, а в ряде случаев и «золотых стандартов» при выявлении острого и/или хронического воспаления различной этиологии [192, 267].

Исследования, посвященные изучению активности Э и ингибиторов у детей, немногочисленны [123, 128]. Мы посчитали необходимым ознакомить читателей с ролью эластаза-ингибиторной системы для функционирования организма в норме и при различных патологических состояниях, опираясь на собственный опыт и литературные данные.

Глава 1

НЕЙТРОФИЛЬНАЯ ЭЛАСТАЗА И ЕЕ ИНГИБИТОРЫ. ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

Протеолиз – это процесс гидролиза пептидных связей, катализируемый протеолитическими ферментами. В организме такому гидролизу подвергаются эндогенные и экзогенные белковые структуры. Традиционно протеолиз считается радикальным путем завершения жизни белков [231], однако его роль в организме более разнообразна. Протеолиз вовлечен во множество четко отрегулированных физиологических процессов от простого переваривания белков пищи до более сложных ферментативных каскадов [275]. Он тесно связан с функционированием систем клеточного гомеостаза [172], течением ангиогенеза [252] и гемопозза [218], ключевыми моментами митотического деления клетки [238] и трансляцией ДНК [219], старением организма [172] и апоптозом [220, 250], процессами гемостаза [176] и т.д. Кроме регуляции множества клеточных процессов, протеолиз устраняет чужеродные белки и обеспечивает клетки аминокислотами [181].

Систему протеолиза образуют вне- и внутриклеточные высокоспецифичные протеолитические ферменты – протеазы (протеиназы).

Протеолитические ферменты организма представлены пятью семействами: аспарагиновыми, цистеиновыми, сериновыми, треониновыми протеазами и металлопротеазами [167, 243].

Протеазы локализованы вне клеток, на их поверхности, а также внутри клеток в пределах специфических субклеточных структур [167]. Основное количество протеолитических ферментов находится в лизосомах и протеосомах. Важная роль лизосом заключается в поддержании защитной системы клеток. Лизосомальные ферменты содержатся в лейкоцитах и участвуют в расщеплении фагоцитируемых частиц. Разложение основной части белковых структур преимущественно катализировано протеосомами [172]. Протеасома – очень сложный комплекс протеаз, предназначенный для проведения эффективного, постепенного и избирательного гидролиза протеиновых субстратов [263].

Показателями работы протеолиза в организме являются соотношения протеаз и их ингибиторов (протеазно-ингибиторные индексы). Местное равновесие между ингибиторами протеиназ и протеиназами определяет и местную протеолитическую активность ферментов [207]. В организме протеолитические ферменты и ингибиторы представляют хорошо сбалансированную систему, которая в условиях патологии сдвигается в сторону протеолитических ферментов [43]. При одном физиологическом состоянии соотношения протеаз и ингибиторов в разных тканях и жидкостях могут отличаться. У практически здоровых людей активность калликреина, α 1-антитрипсина (α 1-АТ), α 2-макроглобулина (α 2-МГ) в сыворотке крови выше, чем в коже и кожном экссудате [46]. Протеолитический распад имеет место не только в нормальных физиологических процессах, но и сопутствует патогенезу многих заболеваний.

В систему протеолиза организма человека входит большое количество разнообразных протеолитических ферментов из семи классов: аспарагиновые; цистеиновые; глутаминовые; металлопротеазы; сериновые; треониновые; смешанные. На сегодняшний день известно, что в геноме человека представлены гены 561 протеазы, составляющих так называемую «деградому» [243]. Ген, ответственный за синтез НЭ, расположен в периферийном локусе 19 хромосомы вместе с другими генами сериновых протеаз [271]. Мутации в гене НЭ приводят к развитию редкого заболевания – циклической нейтропении.

К сериновым протеиназам относятся «эластазы» – группа эндопептидаз, включающих нейтрофильную эластазу, катепсин G, протеиназу 3 и др. Все они являются продуктами нейтрофилов и содержат в своем активном центре аминокислоту серин, что дало название их семейству. Нейтрофильная эластаза (НЭ) концентрируется в азурофильных цитоплазматических гранулах полиморфноядерных лейкоцитов, а также в незначительных концентрациях в ядерной мембране, аппарате Гольджи, эндоплазматическом ретикулуме и митохондриях. Синтез НЭ происходит на стадии роста гранулоцита, а в кровотоке поступают клетки с уже готовыми ферментами. Наибольшее количество НЭ определяется в нейтрофилах (1–2 пикограмма), которым протеаза обязана своим именем; каждый из них содержит около 400 гранул, наполненных

эластазой [195, 230]. Незначительные концентрации определяются в моноцитах и Т-лимфоцитах. Таким образом, общее количество НЭ, готовой к реализации своего потенциала, в клетках циркулирующей крови весьма велико. В активном центре этих ферментов имеется классическая для сериновых протеиназ консервативная триада из остатков серина, гистидина и аспарагиновой кислоты, которые образуют ансамбль, осуществляющий нуклеофильную атаку на пептидные связи белков, итогом которой является их гидролитическое расщепление. Протеазы данного класса обладают разной субстратной специфичностью. Например, трипсин атакует преимущественно денатурированные белки [79]. Нативные белки либо вообще не атакуются трипсином, либо гидролизуются крайне медленно. Трипсиноподобный фермент калликреин обладает помимо эстеразной и протеазной, также кинингеназной активностью. Сериновая протеаза дуоденаза, являющаяся пищеварительным энзимом, обладает свойствами трипсина и химотрипсина [25]. Однако большинство родственных трипсину ферментов намного более специфичны, чем сам трипсин. Часть сериновых протеолитических ферментов способны отделять терминальные аминокислоты белковой цепи (экзопептидазы), другие атакуют пептидные связи внутри белка (эндопептидазы). Эластазы проявляют специфичность к пептидным связям, образованным карбоксильными группами глицина, аланина, валина, лейцина, изолейцина, а также других аминокислот, дающих гидрофобные остатки в полипептидных цепях. Гидролиз завершается активацией белка (ограниченный протеолиз), либо потерей функции белкового субстрата, в связи с его частичным или полным распадом (неограниченный протеолиз). Сериновый протеолиз белков лежит в основе ферментативных каскадных реакций многих физиологических процессов. Протеолитические системы организма имеют многочисленную взаимосвязь между собой и другими важными метаболическими магистралями с многочисленными посредниками, рецепторами и многофункциональными энзимами [265, 266]. Исследование механизмов регулирования вышеперечисленных физиологических систем, сопряженных с работой сериновых протеаз, проводилось более 50 лет и продолжается по сегодняшний день [127, 168, 237].

В настоящее время известно, что эластазы присутствуют в различных органах и тканях и характеризуются общей энзиматической эластазолитической функцией. Однако эластин не единственный белковый субстрат этих протеиназ. Они способны также гидролизировать коллагены III, VI и VIII генетических типов, протеогликаны, гистоны, основной белок миелина, гемоглобин и множество белков плазмы крови, в том числе факторы гемостаза, фибринолиза, калликреинкининовой системы и комплемента [146]. При появлении эластазы в плазме крови в ряде случаев имеет место ограниченный протеолиз некоторых белков, приводящий к активации последних. В частности, под действием эластазы наблюдается активация C3 и C5 компонентов комплемента, превращение преренина в ренин. Весьма важным представляется значение нейтрофильной эластазы как регулятора воспаления, причем в разных ситуациях она может выступать и как провоспалительный, и как противовоспалительный агент. Известна литическая активность НЭ в отношении многих растворимых протеинов – в том числе цитокинов воспаления IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF α [1, 177, 199]. Описана способность НЭ *in vitro* блокировать 1-й и 3-й рецепторы комплемента, что снижает миграцию Т-лимфоцитов и нейтрофилов в очаг воспаления, подавляет их адгезивные свойства [191]. Эластаза расщепляет рецепторы липополисахаридов (ЛПС) CD14, что приводит к уменьшению экспрессии IL-8 и TNF α в ответ на стимуляцию ЛПС [241]. Как известно, ЛПС являются главными компонентами бактериальной стенки. Таким образом, НЭ снижает воспалительный ответ на внедрение микроорганизмов. Похожее действие НЭ описано в отношении фосфатидилсериновых рецепторов макрофагов, ответственных за удаление погибших в зоне воспаления клеток путем запуска фагоцитарных механизмов. В частности, такие эффекты наблюдаются у больных муковисцидозом и бронхоэктазами [193]. Таким образом, НЭ может выступать в качестве фактора торможения фагоцитоза. Блокирование нейтрофильной эластазой рецептора комплемента CR3 имеет еще одно противовоспалительное следствие – нарушение связывания с ним таких лигандов, как фибриноген и молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) [242]. Выступая в качестве их конкурента, НЭ препятствует адгезии нейтрофилов к поверхности эндотелия и миграции в ткани.

Однако, эластаза обладает не только противовоспалительным эффектом, хорошо известна и ее способность усиливать воспалительные реакции. Описано индуцирующее влияние НЭ на продукцию IL-6, IL-8, колониестимулирующего фактора [247]. Взаимодействуя с α -антитрипсином, НЭ фрагментирует его на хемоаттрактанты, увеличивающие приток нейтрофилов к месту реакции [152]. Сериновые протеазы, прежде всего НЭ, вносят свой вклад и в деградацию сурфактантного протеина-А – кофактора местной противовоспалительной и антимикробной защиты легких [221].

НЭ выступает как активный компонент иммунитета, участвуя в расщеплении белковых компонентов бактериальной стенки. Синдром Чедиака-Хигаши, связанный с врожденным дефицитом сериновых протеаз, проявляется инфекционными поражениями различной локализации [256]. Известно, что НЭ принимает участие в защите против грамотрицательных микроорганизмов и не влияет на иммунный ответ против грамположительных бактерий [227].

Выделение эластазы из нейтрофилов в экстрацеллюлярное пространство происходит под влиянием различных субстанций: цитокинов (TNF α , IL-8), ЛПС, фрагментов бактериальной стенки [244]. Помимо нейтрофильной эластазы, ограничивать выраженность воспаления может и макрофагальная эластаза (MMP12), которая расщепляет и инактивирует избыточное количество СХС-хемокинов и СС-хемокинов, которые, как известно, привлекают лейкоциты к очагу воспаления [214]. Эти ферменты являются мультидоменными белками, и их активность регулируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMPs), в частности, α 1-антитрипсином [202]. Плазма человека содержит около 10% ингибиторов от общей массы плазменных белков [213]. Мощный антипротеазный потенциал образован в основном за счет серпинов, врожденный дефицит которых обуславливает ряд серьезных заболеваний [178, 232, 233]. Геном человека кодирует, по крайней мере, 35 серпинов [209], которые составляют 2% от всех белков плазмы. Серпины (SERine Protease INhibitor) образуют суперсемейство 14 структурно подобных и функционально разнообразных белков [268]. Типичными представителями серпинов являются α 1-АТ, α 2-АП, антитромбин, С1-ингибитор, ингибиторы активаторов плазминогена, нейросерпин, бикунин. α 1-АТ – глико-

протеид, обеспечивающий 70% всей антитриптической активности сыворотки или плазмы [52]. Он участвует в регуляции процессов гемостаза и активации комплемента [5], эффективно подавляет активность трипсина, химотрипсина, плазмина, тромбина, эластазы, калликреина, бактериальных протеиназ.

Альфа1-антитрипсин является позитивным белком острой фазы воспаления, он ингибирует НЭ, предотвращая тем самым избыточное повреждение тканей в органах-мишенях при воспалении [202]. Механизм протективного и противовоспалительного эффекта α 1АТ, не ограничивается простым ингибированием протеаз для сохранения структуры межклеточного матрикса. Помимо предотвращения деградации легочной ткани, α 1-АТ препятствует разрушению эластазой фосфатидилсериновых рецепторов, инициирующих фагоцитоз погибших в зоне воспаления клеток [193]. Ген ААТ (Рi) человека относится к генам II класса, контролируемым IL-6 и глюкокортикоидами. Индукторами экспрессии гена могут выступать цитокины IL-6, IL-11, LIF, онкостатин М [75]. Пристальный интерес к генетике и биологии данного ингибитора обусловлен полиморфизмом α 1-АТ. К настоящему времени описано более 100 аллелей гена, синтезирующего α 1-АТ. Ген α 1-АТ – Рi (плазменный ингибитор) картирован на длинном плече хромосомы 14, известна его полная нуклеотидная последовательность. Номенклатура аллелей гена Рi основана на электрофоретической подвижности продуктов этих аллелей. Ген, синтезирующий нормальную форму ингибитора, обозначается как РiМ, нормальный фенотип как РiММ. Наиболее частым дефицитным аллелем гена Рi является РiZ, наличие которого обуславливает снижение концентрации ингибитора в крови, что ведет к развитию эмфиземы, как первично, так и на фоне хронического бронхита или другого хронического неспецифического заболевания легких. К группе аллелей с особыми свойствами относится Рi (Pittsburg). При данной мутации продукт гена Рi приобретает свойства антитромбина III, что проявляется в манифестации геморрагических нарушений. Другим специфическим аллелем является Рi (Kalsheker-Poller). Названная мутация не влияет на базальную экспрессию Рi-гена, и концентрация α 1-АТ у носителей этого варианта гена нормальная. Однако при развитии воспалительных

реакций не происходит повышения концентрации α 1-АТ в сыворотке крови.

Патологические состояния, связанные с дефицитом α 1-АТ – распространенное наследственное заболевание. Этот белок, активно синтезируемый гепатоцитами при воспалении, когда происходит массивное освобождение протеиназ из лейкоцитов, поврежденных тканей, микроорганизмов, а также, и особенно, в случаях генетически обоснованного дефицита α 1-АТ, может быстро расходоваться на связывание этих протеиназ и подвергаться инактивации химическими или биологическими оксидантами, табачным дымом и протеолитическими ферментами. Впоследствии, низкий уровень ингибиторного потенциала приводит к неконтролируемому протеолизу со стороны эластазы и развитию тяжелых патологических состояний.

Кроме α 1-АТ, эластаза связывается с α 2-макроглобулином, который подавляет ее активность менее эффективно. Другие плазменные серпины: антитромбин III, α 2-антиплазмин, С1-инактиватор и α 1-антихимотрипсин не активны в отношении НЭ. Более того, эластаза способна их инактивировать. Интер- α -трипсиновый ингибитор может выступать и как ингибитор, и как субстрат НЭ.

Активность НЭ находится под контролем не только протеиназных ингибиторов плазмы, но и тканевых ингибиторов, например, так называемого секреторного протеиназного ингибитора из слизистой оболочки бронхов. Показано, что концентрация связанной с α 1-АТ лейкоцитарной эластазы, как правило, коррелирует со степенью тяжести травмы и наличием септицемии. Увеличение количества эластазы в плазме обычно сопровождается резким уменьшением концентрации факторов свертывания и фибринолиза, в том числе фактора Хагемана (XII фактор свертывания крови), прекалликреина, а также основных регулирующих процессы свертывания и фибринолиза ингибиторов: антитромбина III, инактиватора первого компонента комплемента (ИС1), и α 2-макроглобулина. Тромбогеморрагический синдром, ДВС и нарушение микроциркуляции во внутренних органах на фоне высокого титра комплекса эластаза/ α 1-АТ могут стать причиной множественной недостаточности органов. Повышение концентрации комплекса также совпадает с пиком лейкопении и актива-

цией комплемента в ходе гемодиализа. Высокий уровень комплекса эластаза/ α 1-АТ при дистресс-синдроме сопровождается агрегацией тромбоцитов. Длительное повышение экспрессии ингибиторов протеиназ способствует старению организма [41].

Таким образом, нарушение соотношения между уровнями ингибитора и активностью эластазы в пользу последней является неблагоприятным прогнозом развития ряда патологических, в том числе и критических состояний, связанных с разрушением множества функционально значимых белков.

В сыворотке крови человека также присутствуют и другие ингибиторы протеаз – α 1-антихимотрипсин и элафин. Элафин относится к эпителиальным ингибиторам протеиназ. Он также известен под рядом других названий, таких как SKALP и эластаза-специфический ингибитор (ESI). Элафин является мощным, субстрат-специфическим, полностью обратимым ингибитором человеческой нейтрофильной эластазы [189, 249, 281]. Элафин инактивирует эластазу, связываясь с остатком серина в каталитическом центре этого фермента. В то же время, элафин не способен ингибировать плазмин, трипсин, α -химотрипсин и катепсин G, что делает его высокоселективным ингибитором эластазы [279]. Основными индукторами синтеза элафина являются ИЛ-1, ФНО- α , нейтрофильная эластаза и катепсин O. В сыворотке/плазме крови здоровых индивидуумов содержится около 10–50 нг/мл элафина, количество которого значительно увеличивается при заживлении ран и различных заболеваниях кожи [189]. Несмотря на значительные антипротеазные резервы (кроме случаев дефицита ААТ), имеющиеся в любом организме, существуют механизмы, помогающие нейтрофилам реализовать свой деструктивный потенциал. Во-первых, нейтрофилы способны создавать вокруг себя, так называемое, «рабочее защищенное пространство», недоступное для ингибиторов [248]. Во-вторых, нейтрофилы выделяют оксиданты, окисляющие активный центр ААТ, делая его функционально неактивным [163]. В-третьих, связавшись с эластином экстрацеллюлярного матрикса, НЭ становится неуязвимой для серпинов [211].

Вышесказанное позволяет сделать вывод о том, что нейтрофильная и макрофагальная эластазы играют центральную роль в регуляции иммунного ответа, процессах заживления ран и вос-

становления тканей при воспалении, а также при канцерогенезе, при котором неизбежно развивается хроническое воспаление.

Дисбаланс между активностью НЭ и ее ингибиторами может быть следствием изменения выработки эластазы нейтрофилами, изменения уровня или активности циркулирующих ингибиторов этого фермента, либо и тем, и другим одновременно [201]. Высокий уровень НЭ был выявлен при различных формах патологии, таких как муковисцидоз [186], острый респираторный дистресс-синдром, бронхоэктатическая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких [236], сахарный диабет 2 типа, атеросклероз [245], артериальная гипертензия [277].

Глава 2

СОСТОЯНИЕ ПРОТЕАЗА-ИНГИБИТОРНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ

Период новорожденности (от момента рождения ребенка, до достижения им возраста 28 дней) наиболее сложный, критический этап в онтогенезе человека, время перестройки функциональных систем, обусловленное быстрой сменой внутриутробного функционирования на внеутробное и напряженной адаптации к изменившимся условиям окружающей среды. После пережатия пуповины происходит перестройка всех органов и систем новорожденного. Наиболее быстрая динамика адаптационных реакций характерна для первых семи дней жизни ребенка – так называемый, «ранний неонатальный период», с 8-го по 28-й день жизни – поздний неонатальный период. Реакции, отражающие адаптацию после рождения, к новым условиям жизни, называют пограничными (транзиторными), так как при определенных условиях они могут приобретать патологические черты [63, 132]. Не все пограничные состояния и не у каждого ребенка переходят грань физиологической адаптации [78, 104].

В периоде новорожденности важно на ранних этапах, еще до клинических проявлений, выявить функциональные нарушения внутренней среды организма, которые могут в дальнейшем вызывать нарушения в общем состоянии ребенка, и привести к болезни. Ведется постоянный поиск высокоспецифичных клинических и лабораторных критериев, на основании которых можно заподозрить угрозу перехода физиологической адаптации в патологическую, начальные проявления болезни [20, 59, 118]. Традиционно проводимые исследования гомеостаза зачастую находятся в пределах нормы [183, 229]. В связи с этим необходимы более надежные диагностические маркеры, отражающие состояние здоровья новорожденного ребенка, так как для его дальнейшего правильного развития важно предотвратить наступление болезни, а не бороться с уже возникшей проблемой.

В родах ребенок испытывает нарастающую гипоксию, большую физическую нагрузку и переносит болевой, окисли-

тельный и пищевой стресс. Это сопровождается изменениями практически во всех функциональных системах организма, в том числе и в протеолитической системе.

Известно, что в основе какого-либо патологического процесса лежит нарушение структуры и функции клеточных мембран, что сопровождается выходом протеиназ в кровь и внеклеточное пространство [50, 137, 173]. Протеолитическая система имеет существенное значение для оценки ранних обратимых изменений в организме человека. Протеазы участвуют практически во всех физиологических и патологических реакциях: в процессинге и рецепции гормонов, в иммунном ответе, воспалении, мутагенезе, в развитии и старении клеточных структур, в повреждении и злокачественном перерождении клеток. Протеолитическая система крови – это собирательное понятие, включающее в себя системы свёртывания крови, фибринолиза, комплемента, кининовую и ренин-ангиотензиновую системы [32, 43, 100, 145, 157, 161]. Основными представителями протеолитических ферментов являются: эластаза (Э) и трипсин. Эластаза – это мощный протеолитический фермент, который обладает широким спектром противомикробного действия, свойствами медиатора воспаления, фактора проницаемости, стимулятора метаболических процессов [64, 110, 194].

Ингибиторы протеаз – белковые вещества, способные образовывать с ферментами неактивные комплексы, тем самым они играют важную роль в ограничении тканевого повреждения протеазами. Образующиеся комплексы выводятся из организма ретикулоэндотелиальной системой. Содержание ингибиторов в различных объектах весьма значительное. Особенно много их в поджелудочной железе, слюнных железах, сперме, а также в плазме крови. Содержание ингибиторов протеаз в 1 л плазмы крови человека достаточно, чтобы нейтрализовать активность 1–1,5 г эластазы [129, 259]. После альбуминов и иммуноглобулинов ингибиторы протеаз представляют по количеству (примерно 10% от общего уровня) третью группу функционально активных белков сыворотки. Всего в настоящее время описано более ста ингибиторов протеаз [14]. Активность эластазы контролируют α 1-антитрипсин и α 2-макроглобулин [43, 280]. В плазме крови нормальное содержание антипротеиназного ингибитора (АПИ) составляет 2–4 мг/мл. На его

долю приходится 90% общей антипротеолитической активности нормальной плазмы. Альфа1-ингибиторы протеиназ – это группа ферментов, по протеолитической активности соответствуют α 1-фракции глобулинов, синтезируется в печени. Благодаря сравнительно низкой молекулярной массе (53–55 кДа) они распределяются по сосудам и внесосудистым пространствам. В организме существует две формы α 1-протеиназного ингибитора: печеночная и секреторная, α 1-ингибитор протеиназ теряет активность при pH <5 и >10,5, нагревании до 70°C в течение 10 минут. Период жизни – 4–6 дней, а иногда и короче. АПИ обладает широким спектром действия [33]. Изменение уровня АПИ бывает физиологическое (беременность, осень) и патологическое. Снижение α 1-ингибитора протеаз описано при врожденной генетически обусловленной недостаточности, при нефротическом синдроме, острой жёлтой атрофии печени. Повышение уровня определялось при остром воспалении, причём активность АПИ возрастала пропорционально выраженности клинических проявлений, приеме эстрогенов, инфаркте миокарда, системных ревматических заболеваниях [10, 11, 144]. В отличие от других острофазовых белков его содержание увеличивается и при большинстве хронических воспалительных процессах, например, при хроническом гепатите концентрация АПИ возрастает, концентрация других острофазовых белков не изменяется [264]. Генетически детерминированная недостаточность АПИ приводит к циррозу печени, эмфиземе легких [100, 124, 261, 262].

Уровень α 2-макроглобулина (α 2-МГ) в крови практически здоровых людей в среднем 2 г/л, варьирует в зависимости от пола (муж. 1,2–2,7 г/л, жен. 1,4–3,2 г/л) и возраста. Уровень α 2-макроглобулина повышен у детей до 3-х лет и составляет 4,5 г/л. Повышение МГ наблюдается при нефротическом синдроме, беременности, сахарном диабете, заболеваниях печени, воспалительных заболеваниях, врожденных пороках сердца, снижение – при остром панкреатите, опухолях печени, язве желудка и двенадцатиперстной кишки, инфаркте миокарда. Место синтеза фермента – печень, мононуклеарные фагоциты, фибробласты легких и перитониальные макрофаги. Существует три формы α 2-макроглобулина (А, В, С), отличающиеся электрофоретической подвижностью. Активность α 2-МГ падает при снижении pH, повышении температуры. При быстром замораживании до -70°C

активность сохраняется в течение 1 года. По химической структуре $\alpha 2$ -макроглобулин – цинксодержащий гликопротеин с молекулярной массой 620–820 кДа [76, 129]. Альфа2-макроглобулин состоит из четырех субъединиц с молекулярным весом 185 кДа. Две части идентичны и связаны между собой, эта часть молекулы интактна. Изоэлектрическая точка $\alpha 2$ -МГ 5,0–5,5. Альфа 2-макроглобулин действует на многие микробные экзопептидазы таких патогенных микроорганизмов как *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*. Одна молекула $\alpha 2$ -МГ связывает две молекулы протеиназ. Комплекс $\alpha 2$ -МГ-протеаза не стабилен. Он выводится из циркуляции купферовскими клетками печени. Главная задача $\alpha 2$ -МГ связать и удалить активные протеазы как экзогенного, так и эндогенного происхождения. Кроме протеолитических ферментов макроглобулин способен образовывать комплексы с биологически активными пептидами: фактором роста фибробластов, тромбоцитарным фактором роста, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 избирательно нейтрализуя эти цитокины [7, 74].

В норме существует динамическое равновесие между протеолитическими ферментами и их ингибиторами. Для определения последнего используются два показателя: ингибиторная емкость сыворотки крови (СИЕ), которая соответствует сумме активности основных ингибиторов – АПИ+ $\alpha 2$ -МГ и индекс протеолиза (ИП), отражающий напряженность протеолитических процессов в сыворотке крови, который определяется как соотношение протеолитической активности к сумме активности основных ингибиторов протеиназ Э/СИЕ, выражается в условных единицах. Дисбаланс между ними может привести к изменению гомеостаза и вызвать дезинтеграцию в разных функционирующих звеньях организма [129, 130, 131].

Нарушение баланса в системе протеиназы – ингибиторы приводит к необратимым изменениям и развитию патологических процессов. Имеются единичные сообщения об исследовании протеолитической системы, как маркера, нарушения здоровья у взрослых, на ранних, еще доклинических стадиях [8].

Сведения, о состоянии протеолитической системы у новорожденных после рождения (пуповинная кровь), в литературе отсутствуют. Не проводилась комплексная оценка основных показателей протеолиза у младенцев с патологическим течением

адаптации. Следует отметить, что у новорожденных повышению активности протеолитических ферментов в сыворотке крови способствуют: гипоксия, некомпенсированный катаболизм белков, повышенный распад эритроцитов, лейкоцитов, повышенная интенсивность гликолиза в первые дни жизни [6, 95]. Неконтролируемый протеолиз может иметь серьезные негативные последствия для организма, поэтому механизм его регуляции позволяет в нужное время быстро купировать протеолитические реакции, приостановить или замедлить развитие текущего биологического процесса и предотвратить развитие осложнений [10, 13, 194, 200].

Учитывая значимость протеолиза в метаболической адаптации организма новорожденного ребенка нами проведено исследование протеолитической системы у детей в периоде ранней адаптации. Методом случайной выборки производился забор венозной пуповинной крови из материнского конца сразу после пересечения в объеме 3–5 мл. Критерием включения в исследование являлся гестационный возраст больше либо равно 260 дней и меньше либо равно 294 дня, и масса тела при рождении больше либо равно 2800,0 г и меньше либо равно 4900,0 г. Критерием исключения детей из исследования служили крайне тяжелое и агональное состояние после рождения, пороки развития и хромосомные болезни, а также масса тела меньше 2800,0 г, либо больше 4900,0 г. Обследовано 206 детей, которым проведен анализ пренатального и интранатального периодов, выполнен клинический осмотр после рождения, исследована протеолитическая система сыворотки венозной пуповинной крови. Определяли протеолитическую активность по эластазе (Э), ингибиторную защиту по антипротеиназному ингибитору (АПИ) и макроглобулину (МГ). Для комплексной оценки использовали два показателя: суммарная ингибиторная емкость сыворотки крови (СИЕ) – активность ингибиторов – АПИ+МГ и индекс протеолиза (ИП) это соотношение активности Э/СИЕ.

Для определения диагностической эффективности (ДЭ) показателей: эластазоподобной активности сыворотки крови, АПИ, α 2-МГ, СИЕ, ИП с целью диагностики нарушения физиологического течения адаптационного периода у новорожденного ребенка проведен ROC-анализ. ROC-кривая (ROC-curve) – характеризует соотношение чувствительности и специфичности в зависи-

мости от точки разделения. Чувствительность – (sensitivity, Se) – это процент истинно-положительных результатов. Специфичность – (specificity, Sp) – это процент истинно-отрицательных результатов. Чувствительность (ДЧ) и специфичность (ДС) характеризуют диагностическое качество. С помощью ROC-кривых определяли точку разделения с оптимальными значениями чувствительности и специфичности.

Было определено, что повышение протеолитической активности (активности Э) в сыворотке пуповинной венозной крови 0,45 мЕ/мкл и выше (ДЧ – 92%, ДС – 96%), ИП 0,036 усл. ЕД и выше ДЧ определения составляет 80%, ДС–96%, способствует нарушению адаптационного периода у новорожденных, который манифестирует синдромом дыхательных расстройств, ранней желтухой, симптомами возбуждения или угнетения центральной нервной системы, вегето-висцеральными дисфункциями и требует лечения с первых суток жизни.

Результаты исследования протеаза – ингибиторной системы показали нарушение динамического равновесия в системе эластаза – ингибиторы. Отмечается выраженное повышение активности протеолитических ферментов и увеличение содержания ингибитора (АПИ), но его количества недостаточно для инактивации высокой протеолитической активности. Данные изменения наблюдались при рождении у детей с патологическим течением адаптационного периода, и являлись быстрореагирующими лабораторно- диагностическими показателями нарушения структуры и функции клеточных мембран, что сопровождалось выходом протеиназ в кровь и в дальнейшем проявлялись синдромом дыхательных расстройств, ранней желтухой, симптомами возбуждения или угнетения центральной нервной системы, вегето-висцеральными дисфункциями.

Глава 3

УРОВЕНЬ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ В ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Ранняя диагностика, своевременная профилактика, патогенетически обоснованная терапия заболеваний в периоде новорожденности главная задача современной перинатологии [116, 124].

Инфекционные и неинфекционные заболевания у новорожденных в периоде ранней адаптации могут расцениваться как синдром дизадаптации после рождения. У новорожденного сложно установить диагноз, так как заболевания перинатального периода имеют сходную клиническую картину [70, 136, 143], проявляющуюся синдромом дыхательных расстройств, угнетением или возбуждением центральной нервной системы, пролонгированной желтухой, вегето-висцеральными дисфункциями, что затрудняет диагностику. Диагностика внутриутробных инфекций (ВУИ) является одной из актуальных проблем педиатрии, так как среди причин перинатальной заболеваемости и смертности ВУИ принадлежит ведущее место [106, 222].

По современным представлениям в развитии воспалительного процесса большое значение отводится состоянию лизосомального аппарата фагоцитов: лизосомальных мембран и каталитической активности гидролитических ферментов, заключенных в цитоплазматических органеллах. Лизосомальные ферменты в процессе воспаления высвобождаются из нейтрофилов и макрофагов не только при распаде этих клеток, но и под действием низкомолекулярных С3а- и С5а-компонентов системы комплемента, называемых ФОЛ (фактор, высвобождающий лизосомы) [14, 74, 228]. В лизосомах локализуется около 60 различных гидролитических ферментов, находящихся в неактивном состоянии. В состав первичных – азурофильных гранул наряду с ферментами, характерными для лизосом (кислыми гидролазами), входят также нейтральные протеазы, миелопероксидаза, лизоцим. Вторичные – специфические гранулы содержат нейтральные коллагенолитические ферменты (коллагеназа, эластаза). Повреждение тканей с распадом клеток в процессе воспаления вызывает вы-

свобождение лизосомальных ферментов, важнейшими из которых являются катепсины. Катепсины – группа тканевых внутриклеточных ферментов эндопептидаз, расщепляющих в белках и пептидах внутренние пептидные связи. Они осуществляют внутриклеточный распад белков и выполняют важную регуляторную функцию, участвуя в образовании и инактивации ряда ферментов, гормонов, биологически активных белков и пептидов. Наивысшая активность катепсинов определяется в печени, селезенке, железистой ткани, фагоцитирующих клетках (нейтрофилах и макрофагах), а также в быстро растущих и делящихся клетках [117, 139, 149, 257].

Катепсины подразделяют на 4 группы: карбоксильные (или кислые), тиоловые (или цистеиновые), сериновые протеазы и металлопротеиназы. К карбоксильным протеазам относятся катепсин D, пепсин и катепсин E, активные в кислой среде. К тиоловым протеазам относят катепсины B1, H, L и ряд ферментов близким к ним по свойствам. В группу сериновых катепсинов (сериновых протеаз) входят эластаза, катепсин G, трипсин, химотрипсин, тромбин, плазмин, активатор плазминогена и другие протеазы, активные в нейтральной и щелочной средах. К металлопротеиназам относится коллагеназа, желатиназа и стромелизин [69, 107]. На ранних стадиях воспалительного процесса основную роль играют ферменты, обладающие широкой специфичностью, в частности лейкоцитарная эластаза.

При воспалении увеличивается активность эндогенных протеаз (трипсина, химотрипсина, эластазы, коллагеназы и др.) Протеазы микроорганизмов активируют человеческую лейкоцитарную эластазу [29, 111, 244]. Наиболее выраженные изменения наблюдаются в патологическом очаге, что способствует хронизации воспалительного процесса. некоторые авторы отмечают повышение уровня протеаз (эластазы) в активную фазу воспалительного процесса и снижение уровня в стадию ремиссии [38].

Освобождение эластазы и ее проникновение во внеклеточное пространство рассматривается как основное звено патогенеза многих воспалительных заболеваний, при которых имеет место нейтрофильная инфильтрация тканей. Избыточная протеолитическая активность может приводить к нарушению регуляторных механизмов протеолитической системы плазмы крови, ответ-

ственных за процессы защиты и адаптации [110, 126]. В частности, появление Э из нейтрофилов в респираторных зонах приводит к разрушению сурфактанта, что является одним из ключевых звеньев в патогенезе острого повреждения легких [27, 65, 162].

Следует отметить, что среди протеиназ, вовлеченных в развитие острых и хронических заболеваний легких, именно эластазе нейтрофилов принадлежит первенство, за счет ее протеолитических свойств, характеризующихся высокой способностью разрушать эластический каркас легочной ткани. В условиях воспаления происходит усиление протеолитической активности сыворотки крови преимущественно за счет активации макрофагальной и нейтрофильной эластаз.

Одним из способов наблюдения за защитной реакцией организма, а также прогнозирования течения патологического процесса является изучение белков острой фазы воспаления [48, 138, 187]. Существуют принципиальные различия динамики протеолитических ферментов и их ингибиторов по фазам воспалительного процесса. В острой фазе выявлено значительное повышение протеолитических ферментов (в 1,5–2 раза) и содружественное с ними, хотя и несколько меньшее повышение ингибиторов протеолитических ферментов. На этом этапе расходуется в основном ингибиторная емкость α 2-МГ. Дефицит ингибиторного потенциала не велик. Хроническая фаза характеризуется дальнейшим повышением активности протеолитических ферментов и ослаблением ингибиторного звена, в том числе α 1-АТ. В этот период дефицит ингибиторов протеолитических ферментов возрастал по сравнению с острой фазой [34, 149].

Ответ острой фазы – это комплекс защитных реакций, направленных на ограничение воспаления, устранение повреждающего фактора, восстановление гомеостаза. Белками острой фазы воспаления (БОФ) называются белки сыворотки крови, концентрация которых при патологических состояниях изменяется не менее чем на 25% [141]. Белки острой фазы являются, прежде всего, ингибиторами и дезактиваторами тех ферментов, которые освобождаются при деструкции клеток и могут приводить к вторичному повреждению тканей [32, 175]. Различают позитивные белки, содержание которых при воспалении увеличивается, и негативные – содержание которых уменьшается [91, 97, 182].

Функции белков острой фазы следующие:

- усиление неспецифического иммунного ответа (опсонизация и агглютинация бактерий) – С-реактивный белок, сывороточный амилоид Р, маннозосвязывающий белок, белки системы комплемента;
- хемотаксическая активность – компоненты комплемента;
- связывание и дезактивация свободных радикалов (антиоксидантная функция) – церулоплазмин;
- активация системы комплемента, препятствие распространению инфекции из очага – С-реактивный белок;
- защита организма от потери железа (антианемическое действие) – трансферрин, гаптоглобин [278];
- нейтрализация протеаз, выделяемых в ходе воспалительной реакции фагоцитами – $\alpha 1$ -антитрипсин, $\alpha 1$ -антихимотрипсин, $\alpha 2$ -макроглобулин.

Производство сывороточных белков острой фазы, прежде всего, осуществляют гепатоциты, хотя некоторые белки могут быть синтезированы другими клетками – лимфоцитами, моноцитами, фибробластами, адипоцитами и другими.

Белки острой фазы, разделены на три группы в зависимости от степени увеличения их концентрации:

- белки, уровень которых может возрасти в 1000-кратное (С-реактивный белок, сывороточный амилоид А);
- белки, уровень которых может возрасти в 2–4 раза ($\alpha 1$ -антихимотрипсин, $\alpha 1$ -кислый гликопротеин, фибриноген, гаптоглобин, $\alpha 1$ -антитрипсин);
- белки, уровень которых в сыворотке увеличивается до 50% (церулоплазмин, белки системы комплемента (С3, С4)).

В зависимости от кинетики изменения концентрации белков острой фазы их подразделяют на две группы. К белкам I группы относятся те, концентрация которых начинает нарастать в течение нескольких часов от начала воздействия стимула и достигает максимума в течение 24 часов (С-реактивный белок, $\alpha 1$ -антихимотрипсин, АПИ). Концентрация белков II группы возрастает медленнее и достигает максимума лишь на 2–3 суток от начала воздействия стимула ($\alpha 1$ -кислый гликопротеин, церулоплазмин, гаптоглобин, $\alpha 2$ -МГ и др.). Нормализация их уровня примерно происходит к седьмому дню болезни [10, 204].

Быстрореагирующим белком, который применяется для ранней, доклинической диагностики воспалительных осложнений является С-реактивный белок [10, 13]. С-реактивный белок относится к семейству пентраксинов, состоит из 5 дискообразных субъединиц. Молекулярная масса СРБ составляет 23 кДа. В норме концентрация СРБ в сыворотке крови составляет около 1 мкг/мл. С-реактивный белок служит хемотрактантом для нейтрофилов, способствует нейтрализации бактериальных токсинов, блокирует аутоиммунные реакции. По данным Kushner [216], стремительное повышение концентрации С-реактивного белка в первые 24–48 часов воспалительной реакции происходит одновременно с активацией и привлечением в очаг воспаления нейтрофилов и моноцитов. Функциональная активность СРБ связана не только с его нативной молекулой, но и с продуктами ее протеолиза, осуществляющегося в очаге воспаления. Уровень С-реактивного белка зависит от многих факторов: стресс, травма, применяемых препаратов.

В клинической практике широко используется определение концентрации С-реактивного протеида для диагностики инфекционного процесса. У новорожденного ребенка интерпретация данного показателя иногда затруднительна, так как его уровень снижается при введении роженицам дексаметазона, повышается при стрессе, переохлаждении [13]. Учеными разрабатываются методы диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний, не требующие дорогостоящего специального оборудования и могут проводиться в условиях районной больницы. Так диагностическое и прогностическое значение протеаза – ингибиторной системы изучалось при эндометриозе [29, 113], аппендикулярном перитоните [42], костных опухолях [100], различных видах травм [86, 212], раке тела матки, молочной железы, гортани, кожи, желудка, яичников, мочевого пузыря, почек и некоторых других локализаций [49, 149, 276], эмфиземе легких [128, 194], атеросклерозе [253] и других заболеваниях.

Исследования протеолитических ферментов и основных ингибиторов у новорожденных единичные. Проводилось определение Э и АПИ с $\alpha 2$ -МГ у недоношенных новорожденных с нозокомиальными (ИВЛ ассоциированными пневмониями). А. Г. Кравцова указывает, что дисбаланс в системе протеолитиче-

ские ферменты – ингибиторы обусловлен резким увеличением эластазы и сохраняется на протяжении всего периода заболевания. Ингибиторная емкость крови, представленная АПИ и $\alpha 2$ -МГ, так же повышается в острый период болезни [3, 115].

Изучались белки «острой фазы» воспаления при бактериальных инфекциях у новорожденных, определялся уровень С-реактивного белка, гаптоглобина, АПИ. Повышение концентрации С-реактивного белка и АПИ у доношенных новорожденных имеет диагностическое значение при бактериальных инфекциях. Авторы так же указывают, что повышение АПИ может наблюдаться так и при неинфекционной перинатальной патологии [10]. В то же время В. В. Горев (2008) указывает, что активность АПИ у доношенных новорожденных с гипоксической энцефалопатией в постнатальный период была разнонаправленной из-за истощения системы ингибиторов протеолиза в ответ на высокую активность калликреин-кининовой системы [21]. Отмечалось снижение количества $\alpha 2$ -МГ у детей с энцефалопатией новорожденного гипоксического генеза, на протяжении всего неонатального периода, данные изменения описаны и другими исследователями [156].

Функциональная активность протеиназно-ингибиторной системы сыворотки крови определена у новорожденных детей, внутриутробно подвергшихся воздействию никотина. Установлено, что у детей, рожденных табакзависимыми женщинами, даже при отсутствии инфекционно-воспалительной патологии происходит активация процесса протеолиза, которая сохраняется на протяжении 14 суток на фоне относительного дефицита основного ингибитора лейкоцитарной эластазы – АПИ [103].

Выявлена высокая информативность показателей протеолитической активности крови и содержания ингибиторов протеаз в оценке тяжести токсикоза при пневмонии у детей от 1 месяца до 3 лет жизни. Доказано, что при пневмонии, осложненной токсическим синдромом, у большинства детей выявлено существенное увеличение протеолитической активности крови и значительное снижение уровня $\alpha 2$ -МГ, что указывает на истощение адаптационно-компенсаторных механизмов, направленных на ингибирование протеолиза [137, 139, 141].

Учеными из Киевского института усовершенствования врачей

исследована ингибиторно-протеазная активность сыворотки крови у недоношенных новорожденных на фоне СДР. Установлено, что нарушение баланса протеолитические ферменты-ингибиторы играет ключевую роль в возникновении СДР. Выявлена взаимосвязь между активацией протеиназ и снижением ингибиторов со степенью зрелости новорожденного и степенью дыхательной недостаточности. Чем больше дисбаланс в системе протеолитические ферменты – ингибиторы, тем глубже степень недоношенности и тяжелее проявления дыхательных расстройств [105].

На основании определения активности протеолитических ферментов и их ингибиторов у детей с синдромом мекониевой аспирации, выделяют факторы риска по развитию заболеваний легких после перенесенной аспирации, усовершенствуют проводимую терапию. Повышение протеолитической активности сыворотки крови при недостаточной выработке ингибиторов (АПИ, α 2-МГ) рассматривается как важный патофизиологический механизм вторичного легочного повреждения у новорожденных детей [19].

Различные методы и единицы измерения активности протеолитических ферментов и их ингибиторов в представленных исследованиях не позволяют сравнивать полученные результаты. Тем не менее, приведенные данные показывают сложность рассматриваемой проблемы и, как следствие этого, нередко противоречивость результатов клинических и экспериментальных исследований, но, безусловно, дают веские основания рассматривать эластазу и ее ингибиторы в качестве маркера острых процессов, происходящих в организме новорожденного ребенка.

Между тем, до настоящего времени нет работ, комплексно отражающих состояние протеолитической системы у новорожденных в периоде ранней адаптации и на фоне инфекционных и неинфекционных заболеваний перинатального периода, что затрудняет определение клинико-лабораторных диагностических критериев и выбор патогенетически обоснованных способов коррекции нарушений в системе протеолиза. В доступной нам литературе отсутствуют исследования по изучению влияния активности протеолитических ферментов и их ингибиторов в сыворотке венозной крови в периоде выздоровления у детей с врожденной пневмонией, на заболеваемость младенцев на первом и втором году жизни, их физическое и нервно-психическое развитие.

Комплексное исследование интенсивности протеолитических процессов позволит установить новые диагностические критерии этих заболеваний и разработать новые способы коррекции нарушений в системе протеолиза.

Следовательно, оценка уровня протеаза-ингибиторной активности крови, является необходимым условием для понимания патогенетических механизмов воспалительного процесса и служит чувствительным объективным критерием оценки состояния больных новорожденных в целях прогнозирования исхода заболевания и определения рациональной терапии [49, 149].

Протеолитические ферменты и их ингибиторы локализованы в плазме крови, в связи с чем, могут служить в качестве индикаторов любых изменений обратимого и необратимого характера, происходящих в организме.

Учитывая высокую диагностическую значимость показателей протеолитической системы в сыворотке венозной пуповинной крови для диагностики патологического течения адаптационного периода, был проведен анализ активности протеолитических ферментов и ингибиторов у доношенных новорожденных с инфекционными и неинфекционными заболеваниями. Дети, включенные в исследование, были разделены на три группы. Первую группу (сравнения), сформировали из здоровых доношенных детей (23 новорожденных), вторую и третью группы (основные) составили младенцы с заболеваниями перинатального периода. У пациентов из основных групп транзиторные (переходные) состояния были расценены как патологические. С помощью клинического мониторинга, лабораторных, инструментальных (ультразвуковое исследование головного мозга, печени, рентгенография органов грудной клетки) методов исследования у детей второй группы (n=45) диагностирована двусторонняя очаговая бактериальная пневмония в первые трое суток жизни. В группу детей с неинфекционными заболеваниями перинатального периода (n=83) были включены младенцы с энцефалопатией новорожденного, по международной классификации болезней 10 пересмотра – церебральная ишемия. Диагноз энцефалопатия новорожденного выставлен неврологом на основании клинических и инструментальных данных только после раннего неонатального периода (5–7 дней). Учитывались основные и дополни-

тельные критерии, рекомендуемые в инструкции по клинической диагностике энцефалопатии новорожденных и родовой черепно-мозговой травмы [54].

При сравнительном анализе полученных результатов было установлено, что самый высокий уровень эластазы в сыворотке венозной пуповинной крови был у детей с пневмонией по сравнению со здоровыми и младенцами с энцефалопатией новорожденного ($p_{1-2} < 0,0001$, $p_{2-3} < 0,0001$). Высокая активность протеолитических ферментов на фоне инфекционно-воспалительного процесса обусловлена активацией лейкоцитарной и бактериальной эластаз в сыворотке крови. У новорожденных из третьей группы, также активируются протеолитические ферменты, при этом их активность ниже уровня детей второй группы, но выше, чем у здоровых младенцев.

АПИ относится к группе острофазовых белков, увеличение которого может служить лабораторным показателем системной воспалительной реакции организма, также его увеличение определено на фоне физиологически протекающей беременности [136]. АПИ в сыворотке крови детей второй и третьей групп варьировал в широких пределах. Статистически значимое увеличение содержания антипротеиназного ингибитора определено у младенцев на фоне инфекционно-воспалительного процесса по сравнению со здоровыми новорожденными ($p_{1-2} < 0,001$). У детей с неинфекционным заболеванием перинатального периода статистически значимых отличий от здоровых младенцев по содержанию АПИ выявлено не было ($p_{1-3} > 0,05$). При сопоставлении активности антипротеиназного ингибитора в сыворотке пуповинной крови у детей с инфекционными и неинфекционными заболеваниями выявлены статистически значимые различия ($p_{2-3} < 0,001$). Это можно объяснить защитной функцией АПИ, которая заключается в связывании и обезвреживании в кровотоке активированных лейкоцитарных и бактериальных эластаз, а также ферментов, освободившихся при тканевом распаде. АПИ первым реагирует на повышение протеолитической активности сыворотки крови и может служить дополнительным маркером инфекционных заболеваний у доношенного младенца [131].

Ингибиторная активность макроглобулина в группе детей с врожденной пневмонией была ниже уровня здоровых ($p_{1-2} < 0,05$),

что обусловлено быстрым использованием МГ в условиях воспаления, поздней его наработкой и сниженной возможностью организма новорожденного ребенка к быстрой выработке крупномолекулярного белка-ингибитора. У обследуемых из третьей группы активность $\alpha 2$ -МГ так же имела тенденцию к снижению, но статистически не отличалась от уровня здоровых детей и детей второй группы ($p_{1-3} > 0,05$ и $p_{2-3} > 0,05$). Достоверно более низкий уровень $\alpha 2$ -МГ в сыворотке пуповинной венозной крови детей больных пневмонией может указывать на воспаление в организме ребенка.

Величина суммарной ингибиторной емкости сыворотки статистически значимо повышена у детей второй группы, по сравнению со здоровыми и детьми с энцефалопатией новорожденного ($p_{1-2} < 0,001$ и $p_{2-3} < 0,001$), что обусловлено адекватной реакцией организма доношенного новорожденного ребенка на повышение протеолитической активности сыворотки крови вследствие бактериальной инфекции. У взрослых СИЕ при бактериальных инфекциях повышается за счет АПИ и $\alpha 2$ -МГ [11]. У новорожденного ребенка на повышение СИЕ влияет только АПИ, содержание макроглобулина наоборот снижается.

Индекс протеолиза в группах детей был различным, высокий его уровень отмечался во второй и третьей группах по сравнению со здоровыми детьми ($p_{1-2} < 0,0001$, и $p_{1-3} < 0,001$), что обусловлено дисбалансом в системе эластаза-ингибиторы, который проявлялся выраженным повышением эластазаподобной активности сыворотки крови и недостаточной протеиназной защитой. У детей с инфекционными и неинфекционными заболеваниями перинатального периода ИП статистически значимо не различался ($p_{2-3} > 0,05$).

Определение диагностической ценности показателей протеолитической системы в сыворотке пуповинной венозной крови у детей с инфекционными и неинфекционными заболеваниями перинатального периода проводилось с использованием ROC-анализа и построением характеристических кривых.

ROC-анализ, с построением кривых, в группе детей с врожденной пневмонией, проводился по всем показателям, но не все исследуемые показатели имели высокую диагностическую значимость.

Прогностическая значимость определения эластазы в сыворотке пуповинной крови для диагностики пневмонии у доношенных новорожденных высокая. При уровне эластазы в сыворотке пуповинной венозной крови 0,76 мЕ/мкл и выше диагноз врожденной пневмонии подтверждается в 81% случаев, при активности эластазы ниже 0,76 мЕ/мкл в 91% случаев этот диагноз можно отвергнуть. При построении ROC-кривых для антипротеиназного ингибитора, макроглобулина, суммарной ингибиторной емкости крови и индекса протеолиза не выявлено точек разделения, при которых высокая диагностическая чувствительность сочеталась с высокой специфичностью.

Нами установлено, что показатели протеолитической системы в сыворотке пуповинной крови являются высокоспецифичными маркерами срыва адаптационного периода и внутриутробной пневмонии у новорожденного ребенка.

Глава 4

КОНЦЕНТРАЦИЯ ЭЛАСТАЗЫ И ИНГИБИТОРОВ КАК ИНДИКАТОР ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

Учитывая высокую диагностическую значимость определения активности эластазы и ее ингибиторов, проведено дальнейшее динамическое (3–4 и 9–10 дни жизни) изучение показателей протеолитической системы сыворотки крови (Э, АПИ, $\alpha 2$ -МГ) у новорожденных, на фоне инфекционных и неинфекционных заболеваний перинатального периода, а также возможность использования этих показателей для проведения дифференциальной диагностики.

Во вторую группу были включены доношенные новорожденные с двусторонней очаговой бактериальной пневмонией, которая диагностирована на основании клинкорентгенологических данных ($n=36$) в первые трое суток жизни. Третью группу ($n=42$) сформировали из младенцев с перинатальным поражением центральной нервной системы (энцефалопатия новорожденного).

Начальная стадия пневмонии характеризовалась одышкой, цианозом кожных покровов, судорожными дыхательными движениями, хрипами, которые были слышны при аускультации, а у некоторых детей на расстоянии, повышением СРБ выше нормативных значений ($14,00 \pm 15,94$ мг/л), появлением на рентгенограмме очаговых теней воспалительного характера. В фазу разгара симптомы дыхательной недостаточности усиливались, сохранялся интоксикационный синдром, который проявлялся вегетовисцеральными дисфункциями, гепатомегалией, концентрация СРБ оставалась высокой ($15,02 \pm 17,05$ мг/л), при рентгенологическом исследовании легких определялись очаговые тени. В стадию реконвалесценции в состоянии новорожденных наблюдалась положительная динамика, дети начинали усваивать энтеральное питание, прибавлять в массе тела, содержание острофазового белка снизилось до $8,00 \pm 8,05$ мг/л, но не достигло уровня нормативных значений (6,00 мг/л). При контрольном рентгенологическом исследовании легких тени воспалительного характера не определялись.

Тяжелая форма бактериальной пневмонии была диагностирована у 33,3% детей, средней степени тяжести – у 66,7% (по классификации К. А. Сотниковой, 1985). Всем младенцам с тяжелой пневмонией проводилась респираторная поддержка с помощью аппарата ИВЛ Vebilog – 8000 plus (режим IMV), в течение $5,12 \pm 1,23$ дня. Новорожденным со среднетяжелой формой пневмонии респираторная поддержка осуществлялась с помощью подачи подогретого и увлажненного кислорода в кувез или через лицевую маску.

Средняя длительность пневмонии у новорожденных составила $13,97 \pm 0,98$ дней.

В группе детей с неинфекционными заболеваниями периода новорожденности также диагностирован синдром дыхательных расстройств легкой и средней степени тяжести, длительность которого составила $3,06 \pm 0,90$ дня. Респираторная поддержка проводилась подачей кислорода в кувез или через лицевую маску.

В родильном зале детям сразу после рождения проводился комплекс первичных реанимационных мероприятий, соответствующих тяжести их состояния. Основной процент детей (61,7%) из родильного зала поступал в отделение реанимации и интенсивной терапии родильного дома, некоторые новорожденные были помещены в общую палату (38,3%) в удовлетворительном состоянии, при ухудшении состояния, переводились в отделение интенсивной терапии. Всем детям проводилась поддерживающая, посиндромная и антибактериальная терапия. При подозрении на внутриутробную инфекцию младенцы переводились в инфекционное отделение второго этапа выхаживания новорожденных областной детской клинической больницы. После стабилизации состояния дети переводились в отделения патологии новорожденных, где им продолжалась посиндромная и этиотропная патогенетическая терапия. Все новорожденные обследуемых групп выписаны домой с выздоровлением.

При сравнении эластазоподобной активности в сыворотке венозной крови у детей двух исследуемых групп на 3–4 сутки жизни выявлено, что уровень Э у детей с врожденной пневмонией был достоверно выше ($p < 0,001$) по сравнению с младенцами, страдающими неинфекционными заболеваниями перинатального периода.

В то же время активность АПИ у новорожденных второй группы была ниже, чем у детей с ЭН ($p < 0,001$), что возможно обусловлено быстрым его использованием на ингибирование протеолитических ферментов.

Содержание $\alpha 2$ -МГ у пациентов второй и третьей групп было практически одинаковым и не имело статистически значимых различий при инфекционных и неинфекционных заболеваниях ($p > 0,05$).

Суммарная ингибиторная емкость крови в группах детей была различной. У детей с энцефалопатией новорожденного суммарное количество ингибиторов составило [29,73 (27,61/31,77)] ИЕ/мл и было статистически значимо выше ($p < 0,001$) по сравнению с новорожденными второй группы (врожденная пневмония) [22,81 (21,12/25,64)] ИЕ/мл.

При сравнении индекса протеолиза у младенцев второй и третьей групп также получены статистически значимые различия. Данный показатель был увеличен у детей с инфекционными заболеваниями перинатального периода ($p < 0,001$), что отражает дисбаланс в системе протеолитические ферменты – ингибиторы.

Протеолитическая активность сыворотки крови на 9–10 день жизни у детей с врожденной пневмонией оставалась повышенной, тогда как у младенцев третьей группы определены более низкие концентрации эластазы. При сравнительном анализе установлено, что концентрация эластазы у пациентов второй группы выше по сравнению с уровнем в третьей ($p < 0,01$).

Ингибиторная защита при инфекционной патологии была выше, чем у детей с энцефалопатией новорожденного. При этом отмечено статистически значимое увеличение АПИ в группе детей с врожденной пневмонией ($p < 0,001$) по отношению к новорожденным с неинфекционными заболеваниями перинатального периода. Активность $\alpha 2$ -МГ была одинаковой в исследуемых группах и не имела статистически значимых отличий ($p > 0,05$).

Индекс протеолиза при инфекционных заболеваниях был [0,020 (0,016/0,024)] усл. ЕД, при неинфекционных – [0,017 (0,015/0,020)] усл. ЕД ($p < 0,001$), что подтверждает наличие дисбаланса в протеолитической системе при врожденной пневмонии.

Для статистического анализа показателей протеолитической системы сыворотки крови в динамике у детей с пневмонией и эн-

цефалопатией новорожденного применялись непараметрические методы с использованием критерия Вилкоксона для парных сравнений.

Протеолитическая активность сыворотки крови у детей с врожденной пневмонией при динамическом исследовании была статистически значимо ниже на 3–4 сутки жизни, чем при первом исследовании ($p=0,000002$). В периоде клинического выздоровления (9–10 день), отмечалось дальнейшее снижение эластазоподобной активности по сравнению со вторым исследованием ($p=0,0008$). Следует отметить, что протеолитические ферменты сыворотки крови у детей с пневмонией не достигли уровня здоровых младенцев и составили [0,51 (0,43/0,63)] мЕ/мкл, тогда как у здоровых – [0,37 (0,31/0,41)] мЕ/мкл, ($p<0,001$), статистический анализ проводился непараметрическим методом с использованием критерия Манна-Уитни для двух независимых групп.

Антипротеолитическая защита АПИ в период разгара болезни была статистически значимо выше, по сравнению с первым определением ($p=0,000002$), с постепенным увеличением в динамике, и к периоду выздоровления (9 день) его значения достигли максимального уровня, что достоверно выше, чем в острый период ($p=0,00016$). При сравнении активности АПИ на 9–10 сутки жизни у детей с врожденной пневмонией и здоровыми новорожденными (пуповинная кровь) [24,25 (22,55/25,16)] ИЕ/мл и [11,95 (11,23/12,32)] ИЕ/мл выявлены статистически значимые различия в увеличении показателя у больных детей ($p<0,001$).

В период разгара болезни (3–4 сутки) содержание макроглобулина, по сравнению с первым исследованием, оставалось на одном уровне ($p=0,05$), что может служить дополнительным критерием воспалительного процесса и обусловлено недостаточной выработкой и быстрым использованием ингибитора на нормализацию протеолитической активности сыворотки крови. Уже к 9–10 дню болезни наблюдалось достоверное ($p=0,00002$) увеличение ингибиторной активности макроглобулина, что, возможно, обусловлено его медленной наработкой, так как в условиях воспаления он начинает вырабатываться на 2–3 сутки от начала болезни, а у новорожденного снижена секреция крупномолекулярных белков [10, 11]. При сравнении активности макроглобулина у здоровых [1,42 (1,32/1,51)] ИЕ/мл и детей с пневмонией в период

выздоровления [1,70 (1,63/1,83)] ИЕ/мл, получены статистически значимые различия ($p < 0,001$) в увеличении данного белка в сыворотке крови больных младенцев.

При динамическом исследовании протеолитической системы у новорожденных с неинфекционными заболеваниями перинатального периода (энцефалопатия новорожденного), выявлено статистически значимое снижение активности протеолитических ферментов и увеличение ингибиторной емкости крови.

К 3–4 суткам эластазоподобная активность сыворотки крови уменьшилась в 1,2 раза ($p = 0,000003$), к 9–10 дню ее уровень достиг [0,41 (0,36/0,48)] мЕ/мкл, что статистически значимо ниже, чем при предыдущем исследовании ($p = 0,00004$), и не отличался от уровня здоровых младенцев [0,37 (0,31/0,41)] мЕ/мкл ($p > 0,1$).

Выработка АПИ была разнонаправленной. Так к 3–4 суткам жизни наблюдалось статистически значимое увеличение, активности АПИ, до [28,36 (26,45/30,43)] ИЕ/мл, тогда как при первом исследовании его уровень составил [12,11 (11,65/13,05)] ИЕ/мл ($p = 0,000002$). В процессе наблюдения к 9–10 суткам, выработка АПИ снизилась до [22,40 (21,54/22,98)] ИЕ/мл, что является статистически значимым по сравнению со вторым исследованием ($p = 0,00002$). Активность антипротеиназного ингибитора у детей с неинфекционными заболеваниями в период реконвалесценции, остается выше уровня здоровых новорожденных ($p < 0,001$).

При динамическом наблюдении отмечалась тенденция к увеличению выработки МГ от 1,33 ИЕ/мл до 1,35 ИЕ/мл, но без статистически значимых различий ($p = 0,75$). Активность МГ у детей с ЭН на 9–10 сутки жизни оставалась ниже уровня здоровых младенцев ($p < 0,05$).

Суммарная ингибиторная емкость крови у детей двух групп была различной. Так новорожденные с инфекционно – воспалительными заболеваниями перинатального периода, имели статистически значимо ($p < 0,001$) низкий уровень эндогенных ингибиторов сыворотки крови на 4-е сутки, по сравнению с младенцами, страдающими энцефалопатией. В острый период определено достоверное увеличение ингибиторной емкости крови у детей второй и третьей групп, так СИЕ крови у детей с врожденной пневмонией увеличилась в 1,4 раза, с ЭН – в 1,7 раза ($p = 0,000002$ и $p = 0,000002$ достоверность различий по сравнению с первым ис-

следованием). Ингибиторная защита сыворотки крови у новорожденных второй группы при динамическом определении сохраняла тенденцию к увеличению, и в период выздоровления (9 день) достигла максимальных значений, что статистически значимо выше, чем в острый период ($p=0,00005$). У младенцев третьей группы СИЕ крови имела тенденцию к снижению по сравнению с показателями в 3–4 день болезни ($p=0,000002$).

Состояние детей после перенесенной пневмонии определяется многими факторами: условиями жизни, в которые ребенок попадает после стационара, характером перенесенной болезни, выраженностью остаточных явлений в легких, фоном, на котором протекала данная патология [88]. Для определения состояния детей, перенесших пневмонию в периоде новорожденности, был изучен катамнез 36 детей. Проанализировано 36 историй развития ребенка форма № 112/у. Все дети наблюдались в детских поликлиниках г.Гродно. На первом году жизни оценивали физическое и нервно-психическое развитие, вид вскармливания, изучена структура и характер заболеваемости. В период с одного года до двух лет жизни проследили динамику заболеваемости у этих детей.

Все дети находились на стационарном лечении в отделении патологии новорожденных по поводу врожденной пневмонии. Тяжелая форма бактериальной пневмонии диагностирована у 33,3% детей, средней степени тяжести – у 66,7%. Всем новорожденным с тяжелой пневмонией проводилась респираторная поддержка с помощью аппарата ИВЛ Vebilog – 8000 plus (режим IMV), в течение $M \pm m$ 5,12±1,23 дня. Новорожденным со среднетяжелой формой пневмонии респираторная поддержка осуществлялась с помощью подачи подогретого и увлажненного кислорода в кувез или через лицевую маску. Лечение проводилось согласно «Отраслевым стандартам обследования и лечения детей с патологией неонатального периода в стационарных условиях» приказ МЗ РБ от 28 января 2011г. № 81. После нормализации клинико-лабораторных показателей все дети в удовлетворительном состоянии выписаны домой. Средняя длительность пребывания новорожденных в отделении по поводу врожденной пневмонии составила $M \pm m$ 13,97±0,98 дней.

При исследовании протеолитической активности сыворотки венозной крови и основных ее ингибиторов у новорожденных с врожденной пневмонией на 9-10 сутки (выздоровление) был отме-

чен широкий диапазон колебаний активности эластазы и ингибиторов, и как следствие вариабельность значений индекса протеолиза.

При помощи метода четырехпольных таблиц, рассчитали основные характеристики показателей общей протеолитической активности сыворотки крови: чувствительность, специфичность. Определено, что при уровне протеолитической активности сыворотки крови 0,55 мЕ/мкл и более с диагностической чувствительностью 86% и диагностической специфичностью – 82% можно диагностировать заболевания органов дыхания (пневмония, стенозирующий ларингит) на первом году жизни.

Все дети были разделены на две подгруппы. Критерием включения пациентов во вторую подгруппу (2Б подгруппа – основная, n=19) служило сохраняющееся высокое содержание эластазы более 0,55 мЕ/мкл в сыворотке венозной крови на 9–10 день болезни, критерием исключения детей из первой подгруппы (2А подгруппа – сравнения, n=17), было повышение активности эластазы 0,55 мЕ/мкл и более.

Статистический анализ проводился непараметрическим методом для независимых групп с использованием тестов Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни, статистически значимыми считались показатели при $p < 0,05$.

Как видно из представленных данных, дисбаланс в протеолитической системе обусловлен повышенной активностью протеолитических ферментов. Дети 2Б подгруппы имели высокие показатели протеолитической активности, что возможно обусловлено недостаточной выработкой ингибиторов или быстрым их использованием на инактивацию протеолитических ферментов. Выработка АПИ и $\alpha 2$ -МГ у них статистически не отличалась от пациентов из 2А подгруппы ($p > 0,1$). Следствием повышенной протеолитической активности сыворотки крови и недостаточной выработки защитных факторов (АПИ, $\alpha 2$ -МГ) является, по нашему мнению, продолжающийся несколько повышенный катаболизм белков организма. У пациентов 2Б подгруппы сохранялся высокий индекс протеолиза, который составил [0,023 (0,015/0,026)] усл. ЕД, что статистически значимо выше ($p < 0,01$), чем у детей из 2А подгруппы – [0,016 (0,015/0,018)] усл. ЕД.

Как показал проведенный анализ, на первом году жизни, 1/2 детей из первой подгруппы и 2/3 из второй подгруппы, болела

респираторной патологией более 4 раз в год, высокое количество часто болеющих детей (ЧДБ) наблюдалось как в одной, так и в другой подгруппах без статистически достоверной разницы ($p=0,34$).

Среди младенцев, у которых сохранялся дисбаланс в протеолитической системе сыворотки крови к моменту выздоровления (9–10 сутки) от врожденной пневмонии, достоверно выше отмечалась частота повторных заболеваний пневмонией на первом году жизни, по сравнению с 2-й А подгруппой детей (26,3% против 0%, $p=0,05$). Также достоверно чаще ($p=0,02$) во 2-й Б подгруппе обследуемых сохранялись неврологические расстройства, проявляющиеся синдромом двигательных нарушений. Обращала на себя внимание высокая частота аллергических реакций у обследуемых детей уже на первом году жизни в виде атопического дерматита, стенозирующего ларингита, рецидивирующего обструктивного бронхита. Атопический дерматит одинаково часто диагностирован у младенцев второй А и второй Б подгрупп ($p=0,48$). Стенозирующим ларингитом болели дети из 2Б подгруппы, тогда как у детей из 2А подгруппы такой патологии не отмечалось ($p=0,02$). Рецидивирующий обструктивный бронхит диагностирован у 2 детей (11,8%) подгруппы А и 8 (42,1%) – подгруппы Б.

Проведенные исследования показателей протеаза – ингибиторной системы в сыворотке венозной крови у детей с врожденной пневмонией в периоде выздоровления (9–10 сутки) показали, что у части новорожденных сохранялась повышенная протеолитическая активность.

Сохраняющийся дисбаланс в системе «протеолитические ферменты и их ингибиторы» после перенесенной врожденной пневмонии, при стабилизации основных клинико-лабораторных показателей имеет прогностическую значимость. Дети с патологическим повышением эластазоподобной активности сыворотки крови 0,55 мЕ/мкл и более, по сравнению с новорожденными, у которых содержание эластазы снизилось до 0,55 мЕ/мкл, достоверно чаще на первом году жизни болели пневмониями ($p=0,05$), стенозирующим ларингитом ($p=0,02$), имели двигательные нарушения ($p=0,02$).

Глава 5

СОСТОЯНИЕ ЭЛАСТАЗА-ИНГИБИТОРНОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ

Для неонатального периода характерно развитие такой патологии как бронхолегочная дисплазия (БЛД), которая формируется преимущественно у недоношенных детей, имеет хроническое течение и может стать причиной отдаленной летальности от легочных причин [67]. Многочисленные публикации последних лет посвящены изучению этиопатогенеза и терапии данного заболевания [45, 51, 57]. Респираторная патология у недоношенных детей обусловлена морфологической и функциональной незрелостью легких, в том числе дефицитом сурфактанта, дисбалансом в системе «протеолиз-антипротеолиз», «оксиданты-антиоксиданты», наличием оксидативного стресса (ОС) и развитием инфекционного процесса [28].

Согласно литературным данным БЛД является полиэтиологическим заболеванием, выявлены многочисленные факторы риска, способствующие развитию данного заболевания [9, 17, 83].

В основе данной болезни лежит первичное (РДСН и/или пневмония) и ятрогенное (ИВЛ с «жесткими» параметрами: высокие концентрации кислорода, давление) поражения легких, в сочетании с морфофункциональной незрелостью легочной ткани, с развитием в легких воспалительной реакции [112, 269].

Неоднозначность воздействия причинных факторов в генезе БЛД, тяжести ее течения предполагает поиск новых предикторов патологического процесса [90].

В последние годы особое внимание уделяется исследованию эластазы и ингибиторов протеолиза, как основных маркеров воспаления бронхолегочной системы. Установлено, что дисбаланс активности эластазы и ее ингибиторов в сторону повышения активности протеолиза может приводить к деструкции легочной ткани и способствует развитию БЛД. При использовании гипероксических смесей кислорода в результате окисления α 1-протеиназного ингибитора (α -1-ПИ) происходит снижение его активности и увеличение активности эластазы – провоспалитель-

ного фактора, который обуславливает начало воспалительного процесса и поддерживает его [166]. Более 10% легочной паренхимы новорожденного составляет эластин. Этот белок играет ключевую роль в развитии альвеолярной стенки [89]. Повышение активности эластазы при патологических состояниях приводит к деструкции легких, что утяжеляет течение и исходы ИВЛ [40]. Являясь фактором, разрушающим ткань легкого, эластаза создает условия для размножения и развития патогенной флоры [68].

Проведены единичные исследования эластаза-ингибиторной системы в плазме крови и трахеобронхиальных аспиратах у недоношенных новорожденных с СДР и нозокомиальной пневмонией [4]. В то же время нет данных о значении протеолитических ферментов в патогенезе бронхолегочной дисплазии.

В экономически развитых государствах частота преждевременных родов составляет 5–7% и в течение последних нескольких десятилетий тенденции к снижению этого показателя не отмечается [197]. В Республике Беларусь удельный вес преждевременных родов стабилизировался на уровне 4,0–5,0% [26].

Зачастую интенсивные реанимационные мероприятия с жесткими параметрами искусственной вентиляции легких, сохраняя жизнь ребенку, влекут за собой серьезные осложнения, усугубляя гипоксическое поражение ЦНС и вызывая тяжелое поражение респираторной системы [93, 179, 164, 272].

Острая дыхательная недостаточность у недоношенных детей, обусловленная инфекционным и/или неинфекционным воспалением, при условии наличия неблагоприятных факторов риска, в дальнейшем переходит в хроническую стадию с развитием бронхолегочной дисплазии (БЛД) [16].

Частота БЛД в последние годы остается неизменной за счет последствий двух разнонаправленных тенденций современной неонатальной реанимации. С одной стороны, совершенствование методов респираторной поддержки приводит к повышению частоты выживаемости недоношенных детей с ЭНМТ при рождении, но ведет к увеличению числа новорожденных, у которых формируется бронхолегочная дисплазия [37, 164].

У детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении частота формирования БЛД достигает 50% и является одной из основных причин смертности этих пациентов [164, 179].

В настоящее время в США около 26,0% детей, рожденных с ЭНМТ или ОНМТ, формируют БЛД, несмотря на то, что в 95,0% случаев они получают заместительную терапию сурфактантом и в 89,0% – респираторную поддержку. У детей с гестационным возрастом менее 29 нед и массой при рождении менее 750,0 г частота формирования БЛД может достигать 65–67%, в то время как у детей с гестационным возрастом более 32 нед и массой при рождении более 1250,0 г – всего лишь 1–3,6% [159, 165].

Согласно современным данным, бронхолегочная дисплазия (код в МКБ-10 P27.0) – это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом, глубоко недоношенных детей в результате интенсивной терапии РДС и/или пневмонии [16, 36]. Оно протекает с поражением бронхиол и паренхимы легких, с развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол, проявляется зависимостью от кислорода в возрасте 28 суток жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности, характеризуется специфическими рентгенографическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка [39, 55, 121]. Наиболее типичным гестационным возрастом для развития новой БЛД считается 24–28 недель [80, 179]. Однако бронхолегочная дисплазия может встречаться у новорожденных, в том числе и у доношенных детей, которым требовалось проведение ИВЛ по таким причинам как апноэ, персистирующее фетальное кровообращение или врожденные пороки сердца (ВПС), легочная гипертензия, синдром аспирации мекония [82].

В зависимости от срока гестации при рождении выделяют БЛД недоношенных и доношенных. В свою очередь, БЛД недоношенных может протекать в классической и новой форме. Классическая форма развивается у недоношенных детей, которым не назначали препараты сурфактанта для профилактики РДС, и которые подвергались «жестким» режимам ИВЛ [82]. В основе классической формы БЛД лежит повреждение незрелых легких кислородом, давлением, объемом при проведении ИВЛ, ведущее к системной воспалительной реакции, поражению дыхательных путей, фиброзу легочной ткани и эмфиземе [81, 82]. Новая форма формируется у детей с гестационным возрастом менее 32 нед, у

которых применялись препараты сурфактанта для профилактики РДС, а респираторная поддержка была щадящей [57, 81]. Новая форма БЛД представляет собой паренхиматозное легочное заболевание, характеризующееся нарушением роста и развития альвеол и сосудов малого круга кровообращения. Морфология легочной ткани при «новой» БЛД носит более диффузный и однородный характер. В перегородках отмечается умеренное и даже слабо выраженное воспаление и фиброз, и незначительное повреждение эпителия. Сосудистое русло межальвеолярных перегородок на большом протяжении редуцировано с очагами, напоминающими формирующийся микроангиоматоз [55]. Подобные изменения можно трактовать как компенсаторные в ответ на редуцированную поверхность газообмена [36, 55]. Отмечается тенденция к увеличению числа случаев формирования новой формы БЛД у недоношенных детей, что связано, по-видимому, с совершенствованием методов респираторной поддержки на современном этапе [164, 197].

Рентгенологические критерии формирования БЛД в исходе РДС новорожденных были предложены уже при первом описании заболевания W. H. Northway в 1967 г. [234] и включали в себя 4 стадии патоморфоза легочной ткани. Для I стадии, сходной с РДС новорожденных, наиболее типичны мелкогранулярные изменения: сетчато-зернистый рисунок легких, сочетающийся с «воздушной бронхограммой», обогащенной аэрограммой бронхов, отчетливо видной на фоне снижения воздушности легочной ткани. По мере развития РДС содержание воздуха в легких снижается, о чем свидетельствуют нечеткое отграничение легочных полей от сердца и диафрагмы и развитие «белого легкого» на II стадии. После 10–14 суток жизни, на III стадии, появляются характерные признаки формирования БЛД: буллезные или мелкокистозные просветления («губка», «пузыри»). Основные особенности IV стадии БЛД заключаются в избыточном вздутии, перерастяжении отдельных областей легких, перемежающемся с участками плотных теней, линейными лентообразными уплотнениями, распространяющимися к периферии. В основе данных изменений лежит облитерация бронхиол, приводящая к фиброателектазам или локальным вздутиям за счет клапанного механизма. Это создает картину «сетчатого легкого» [134, 148].

По мере совершенствования методов респираторной поддержки новорожденных с РДС произошел патоморфоз заболевания: чаще наблюдают развитие БЛД с минимальными рентгенологическими изменениями, не сопоставимыми с описанными выше. Так, у ряда пациентов отмечается лишь неоднородность легочного рисунка с длительным сохранением субсегментарных ателектазов на фоне вздутия [109, 147].

Более чем у половины детей с БЛД рентгенологические изменения отстают от морфологической стадии, а морфологические изменения опережают рентгенологические, в особенности в первые 10 сут жизни, т.е. на рентгенограммах процесс выглядит более оптимистично. По данным морфологических исследований, признаки фиброза у детей с формирующейся БЛД обнаруживали уже на 5–6 сутки [98]. Ателектазы (долевые, сегментарные, субсегментарные) на рентгенограмме недоношенного ребенка, находящегося на ИВЛ, свидетельствуют о возможном развитии БЛД [148].

В настоящее время существуют большие возможности для обследования детей с БЛД на основе высокотехнологичных методов, внедренных в педиатрическую практику. «Золотым стандартом» в обследовании пациентов с БЛД является мультислайсовая КТ органов грудной полости высокого разрешения, поскольку этот метод позволяет хорошо визуализировать структурные изменения легочной ткани, не определяемые на обзорной рентгенограмме грудной клетки, а также способствует определению характера, тяжести и объема поражения дыхательных путей, в т.ч. фокусов снижения пневматизации и лентообразных уплотнений, степень поражения бронхов и бронхиол, локализацию и морфологию эмфиземы легких, поражение плевры [208, 224].

Многочисленные публикации последних лет посвящены изучению этиопатогенеза и терапии данного заболевания [66, 92, 165, 197].

Существует множество факторов, которые могут вызвать рождение недоношенного ребенка, однако патофизиологические механизмы данного явления изучены недостаточно. Согласно литературным данным частыми причинами недоношенности может быть инфекции беременной, экстрагенитальная патология, истмико-цервикальная недостаточность, пороки развития матки, патология плода [31, 96]. Значительный вклад в рождение недоно-

шенного ребенка вносит патология беременности и родов (гестоз, отслойка плаценты, преждевременное излитие околоплодных вод), возраст матери, профессиональные вредности, вредные привычки [179, 197]. Немаловажную роль играет привычное невынашивание, бесплодие, инфекционно-воспалительные заболевания половой сферы у женщины, фетоплацентарная недостаточность (ФПН). ФПН обуславливает не только резкое увеличение перинатальной и младенческой смертности, но и многочисленные изменения в организме ребенка, которые на протяжении первых лет жизни являются причиной нарушений, происходящих в его физическом и умственном развитии, а также в повышенной соматической и инфекционной заболеваемости [108].

Неонатальный период является одним из наиболее критических в жизни ребенка и именно в этот период происходит серьезная адаптация его функциональных систем, прежде всего дыхания и кровообращения, к внеутробной жизни [39].

На антенатальном этапе профилактики речь в первую очередь идет о стремлении увеличить степень зрелости легочной ткани новорожденных с помощью применения глюкокортикоидов в дородовом периоде [155].

Исследования показали, что глюкокортикоидные рецепторы присутствуют в легких плода, и глюкокортикоиды стимулируют дифференциацию клеток и синтез сурфактанта, увеличивают число альвеолоцитов 2 типа с одновременной интенсификацией их функции [155, 179]. Основной функцией сурфактанта является снижение поверхностного натяжения альвеол и препятствие их спадению на выдохе [179].

Биохимическое созревание легких происходит в 3 триместре беременности и характеризуется созреванием сурфактанта, который синтезируется в альвеолоцитах 2-го порядка [22]. Немаловажное значение в патогенезе РДС имеют факторы, которые приводят к вторичному нарушению функции системы сурфактанта, снижению его синтеза или усиленной деградации при активации процессов перекисного окисления липидов под воздействием токсических радикалов кислорода [114].

Определенную роль в патогенезе РДС играет внутриутробная и постнатальная гипоксия, в результате у ребенка развивается гиперкапния, гипоксия и ацидоз [22]. Эти метаболические нару-

шения приводят к спазму легочных артериол и шунтированию крови через фетальные коммуникации, в результате чего снижается легочный кровоток, приводя к ишемии альвеолоцитов и эндотелия сосудистого русла, и еще большему снижению синтеза сурфактанта [99, 260]. У недоношенных детей с РДС в итоге развиваются тяжелые метаболические нарушения (гипоксемия, гипоксия, гиперкапния, смешанный респираторно-метаболический ацидоз и другие обменные нарушения) [22, 260].

Именно от этого у недоношенных новорожденных, особенно экстремально незрелых, отмечается выраженная реакция на высокую концентрацию кислорода во вдыхаемой смеси, которая проявляется воспалением, а затем и остановкой роста альвеол с последующим развитием хронического заболевания легких – БЛД [159, 178].

Установление роли сурфактанта и морфофункциональная незрелость органов дыхания послужили основанием для внедрения в лечение РДС сурфактантной заместительной терапии [22, 185]. Использование сурфактантов приводит к улучшению легочного газообмена, снижает количество осложнений интенсивной терапии (синдром утечки воздуха, БЛД, уменьшает летальность) [197, 260]. В ряде исследований замечено, что применение экзогенных сурфактантов не полностью оправдало возлагаемые на него надежды, особенно у детей с экстремально низкой массой тела при рождении [114, 180].

Токсическое действие высоких концентраций кислорода и длительное воздействие приводит к биохимическим, микроскопическим и грубым анатомическим изменениям в легких. Гипероксидное повреждение легких вызывает некроз эпителия дыхательных путей, эндотелия легочных капилляров, трансформацию альвеолоцитов 2 типа в альвеолоциты 1 типа [36, 179]. В результате оксидативного стресса происходит нарушение мукоцилиарного клиренса, развитие ателектазов и легочной гипертензии [102]. Повреждение ткани легкого у недоношенного ребенка при проведении ИВЛ обусловлено двумя основными механизмами: альвеолярной нестабильностью (дефицит сурфактанта), приводящей к ателектазированию (ателектотравма), и регионарным перерастяжением альвеол и дыхательных путей (баротравма и волюмотравма) [179, 180]. Ателектотравма возникает за счет повто-

ряющихся циклов спадения и раздувания альвеол в процессе ИВЛ. Появление невентилируемых и неперфузируемых участков (ателектазов) является не только последствием, но и причиной повреждения легких. Адекватно подобранное ПДКВ приводит к повышению функциональной остаточной емкости, в результате легкие становятся более защищенными от ателектотравмы, что ведет к использованию более низких FiO_2 и меньшему их повреждению [71]. Волнумотравма является результатом перерастяжения структур легкого, обусловленного использованием неадекватно большого дыхательного объема в процессе ИВЛ. Повреждение легких возникает из-за «растяжения» альвеол, дыхательных путей, базальной мембраны и эндотелия капилляров. Проницаемость капилляров повышается, что вызывает диффузию жидкости, белка, клеток крови в интерстиций, а потом и в альвеолярное пространство. Все это ведет к отеку и воспалению ткани легкого. Кроме того, повреждение альвеолярно-капиллярного барьера приводит к попаданию медиаторов воспаления и инфекционных агентов в кровяное русло, активации протеолитических ферментов с исходом в системный воспалительный ответ и поражению других систем организма [57, 80]. Использование недостаточного ПДКВ и неадекватно большого дыхательного объема является основной причиной повреждения легких при ИВЛ [125, 205].

Анемия у недоношенных детей с БЛД требует отдельного обсуждения [47]. Новорожденные с низкой массой при рождении, задержкой внутриутробного развития плода продуцируют низкое количество эритропоэтина в ответ на гипоксию. Свободные радикалы кислорода при проведении ИВЛ, незрелая антиоксидантная система приводят к нарушениям матричной и барьерной функции мембран эритроцитов, их гемолизу, способствуя развитию анемии [36, 80]. Для обеспечения адекватной потребности в жидкости и калоража глубоко недоношенные дети требуют большие объемы внутривенных инфузий [66, 71, 197]. У детей с БЛД часто отмечается задержка жидкости, наличие открытого артериального протока (ОАП) и отека легких, в результате требуется высокие концентрации кислорода и потребность в ИВЛ, увеличивается риск развития БЛД [71, 197]. Попытка усилить диурез с помощью диуретиков или введения альбумина не улучшает респираторный статус. Применение диуретиков, как и ограничение

жидкости, не уменьшают частоту БЛД [84]. В настоящее время к важнейшим факторам риска БЛД относятся недостаточная энергетическая ценность питания; в ряде исследований отмечено увеличение частоты формирования БЛД у представителей белой расы и мужского пола [31, 35].

Таким образом, несмотря на достаточный прогресс в понимании, диагностике, профилактике и лечении респираторных проблем у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде, в настоящее время остаются не раскрытыми некоторые патогенетические механизмы формирования бронхолегочной дисплазии.

Было обследовано 150 недоношенных детей, находившихся на лечении в УЗ «ГОКПЦ» и УЗ «ГОДКБ», проанализировано 55 протоколов патологоанатомических вскрытий умерших недоношенных детей в период с 2007 по 2016 годы; а также 95 новорожденных, которым определялась КТФ крови.

Оценивали:

- анамнез состояния здоровья матери (возраст, наличие экстрагенитальной и генитальной патологии, акушерский и инфекционный анамнезы – урогенитальные и внутриутробные инфекции, гестоз, маловодие или многоводие, особенности течения родов, способы родоразрешения);

- клиническая характеристика ребенка (гестационный возраст, оценка по шкале Апгар при рождении, особенности первичной реанимационной помощи, оценка дыхательной недостаточности, наличие и длительность респираторной терапии и методы ее проведения, наличие сопутствующей и сочетанной патологии у новорожденных в неонатальном и постнатальном периодах, данные объективного осмотра);

- факторы риска рождения недоношенного ребенка, развития дыхательной недостаточности в раннем неонатальном периоде, риск развития БЛД и степени тяжести заболевания. Для оценки относительного риска (ОР) использовался расчет отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал;

- общеклинические лабораторные показатели: общий анализ крови, биохимический анализ крови (билирубин и фракции, общий белок, альбумин ЩФ, мочевины, креатинин, холестерин, триглицериды, СРБ, АСТ, АЛТ, амилаза, ЛДГ общ., GGT, Na, K, Ca, Cl, Mg), ИФА на ВУИ (антитела G и M к токсоплазме, герпе-

су, цитомегагервусной инфекции, микоплазме, хламидиям, уреоплазме), ПЦР на TORCH-комплекс. Определяли протеолитическую активность по эластазе (Э), ингибиторную защиту по антипротеиназному ингибитору (АПИ) и макроглобулину ($\alpha 2$ -МГ).

– инструментальные исследования: ЭКГ, ЭхоКГ (в т.ч. наличие фетальных коммуникаций), УЗИ органов брюшной полости и почек, НСГ, стандартное рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

Критерии включения в исследование являлись:

– возраст детей от 0 до 3 лет;
– пациенты, с подтвержденным диагнозом бронхолегочная дисплазия.

Критерии исключения являлись:

– сопутствующие врожденные пороки развития, способные оказать влияние на течение основного заболевания;
– нерегулярное диспансерное наблюдение и невыполнение рекомендаций лечащего врача.

Проведен ретроспективный анализ 55 протоколов патолого-анатомических вскрытий умерших недоношенных детей в г. Гродно в период с 2007 по 2016 годы. Все недоношенные дети с гестационным возрастом 25–36 недель (в среднем $30,1 \pm 2,4$ нед), с массой тела при рождении от 930,0 до 2400,0 г (в среднем $1515 \pm 407,5$).

Для оценки показателей кислородтранспортной функции (КТФ) крови определяли: напряжение кислорода (pO_2), степень оксигенации (SO_2), содержание кислорода ($CV O_2$), количество гемоглобина (Hb), метгемоглобина (MetHb), а также показателей кислотно-основного состояния крови, таких как напряжение углекислого газа (pCO_2), концентрация водородных ионов (pH), стандартный бикарбонат (SBC), реальный/стандартный недостаток (избыток) буферных оснований (ABE/SBE), гидробикарбонат (HCO_3^-) и общая углекислота плазмы крови (TCO_2).

Все младенцы были разделены на 2 группы. Основную группу (1) составил 91 недоношенный ребенок (65 мальчиков и 26 девочек, $p < 0,05$) с клиническим диагнозом бронхолегочная дисплазия. Согласно критериям оценки степени тяжести легкая степень тяжести встречалась у 14 (15,4%) детей, средняя степень у 61 (67%) детей и тяжелая – у 16 (17,6%) детей.

В группу 2 включено 59 недоношенных детей (33 мальчика и 26 девочек), у которых не сформировалась бронхолегочная дисплазия.

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации с целью определения значимых факторов риска развития БЛД у недоношенных детей. В анализ включены антенатальные и постнатальные факторы.

Особенности фетального развития недоношенных детей с БЛД

Дети 1 группы родились у женщин, средний возраст которых составил 27 (16;39) лет, в группе 2 – 26 (19;36) лет. Количество беременностей в группе детей с БЛД в среднем – 3 (1;13), родов 2 (1;6), в группе сравнения 2 (1;6), 1 (1;6) соответственно. Настоящая беременность у женщин исследуемых групп протекала на фоне соматической патологии (таблица 1)

Таблица 1. – Структура патологии матерей обследованных детей, абс (%)

Соматические заболевания	1 группа n=91	2 группа n=59	p	ОР	χ^2
Сердечно-сосудистая патология	14 (15,7)	6 (10,2)	0,45	1,52	1,073
Железодефицитная анемия	17 (18,1)*	4 (7,3)	0,04	2,47	4,169
Пиелонефрит, цистит	25 (27,2)	11 (19,1)	0,2	1,42	1,572
ОРИ во время беременности	15 (16,5)	4 (7,3)	0,05	2,36	3,194
Неспецифический кольпит	14 (14,8)	5 (8,8)	0,23	1,68	1,439

Примечание –

ОР – относительный риск между 1 и 2 группой;

*p – статистически значимая разница между группами при помощи χ^2 ($p < 0,05$)

Анализ антенатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии подтвердил известные данные о предрасполагающих и причинных факторах, которые способствуют развитию данной патологии независимо от формы заболевания. Для формирования бронхолегочной дисплазией статистически значимыми являются такие антенатальные факторы, как маловодие (ОР=2,29) или многоводие (ОР=7,06), инфекционные заболевания матери (ОР=2,14), хроническая фетоплацентарная недостаточ-

ность субкомпенсированная ($p < 0,05$, $OR = 1,37$), задержка внутриутробного развития плода ($OR = 9,58$) и длительный безводный промежуток ($OR = 2,39$).

Установлено, что статистически чаще внутриутробно у детей основной группы развивалась хроническая внутриутробная гипоксия плода ($p = 0,0002$). Синдром задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР) был в группе детей, сформировавших БЛД, у 25 (27,2%) младенцев, против 9 (14,7%) в группе сравнения ($p = 0,04$). При этом ЗВУР 3 степени встречалась у 7 (7,4%) детей, развивших в дальнейшем БЛД ($p = 0,02$).

Аntenатальная профилактика СДР у новорожденных в 1-й группе проводилась дексаметазоном в полном объеме (24 мг суммарная доза) у 71,4% женщин 1-й группы, в неполном объеме у 5,5%, не проведена в 23,1% случаев. Отсутствие профилактики СДР связано с невозможностью пролонгировать беременность на момент поступления беременных в стационар. Во 2-й группе профилактика СДР дексаметазоном проведена в полном объеме у 64,4% женщин, в неполном объеме у 10,2% и не проведена в 25,4% случаев. Достоверных различий по данному аспекту анамнеза не выявлено.

Практически у всех женщин (93,3%) в исследуемых группах беременность закончилась родоразрешением путем операции кесарева сечения. Все женщины оперированы по экстренным показаниям, в связи с осложненным течением беременности и ухудшением состояния плода. Преждевременная отслойка плаценты ($OR = 1,68$) встречалась относительно часто основной группе.

При анализе гестационного возраста в 1-й группе в сроке 28 нед. и менее родилось 60,6% детей, 29–31 нед. – 33,1%, более 32 нед. – 6,3%. Вторая группа сравнения была сопоставима по гестационному возрасту с основной группой: 28 нед. и менее – 33,3%, 29–31 нед. – 56,75%, более 32 нед. – 6,7%.

При анализе массы тела при рождении установлено, что в 1-й группе с массой тела, равной 1000,0 г и менее родилось 54,5% детей; с массой более 1000,0 г – 54,5%. Однако с массой более 1250,0 г – только 15,2% новорожденных. В группе сравнения дети с ЭНМТ составили 66,7%, более 1000,0 г – 33,3%. Среди детей с массой более 1000,0 г 60% детей имели массу более 1250,0 г и 40% – от 1000,0 до 1250,0 г. Таким образом, большая часть мла-

денцев, у которых сформировалась БЛД, имели экстремально низкую массу тела.

Клинико-anamнестические данные у детей с БЛД

На следующем этапе нами изучено течение раннего неонатального периода у недоношенных детей. Состояние при рождении у всех недоношенных детей оценено как тяжелое, обусловлено развитием дыхательной недостаточности с первых минут жизни, неврологическими проявлениями (симптом угнетения ЦНС, реже в сочетании с судорожным синдромом), морфофункциональной незрелостью на фоне недоношенности. Оценка по шкале Апгар на первой минуте у детей основной группы составила $7,1 \pm 1,8$ баллов, в группе сравнения $7,8 \pm 1,6$ баллов ($p > 0,05$), к 5 минуте на фоне проведения первичной реанимационной помощи оценка повысилась в основной группе до $8,02 \pm 1,6$ и до $8,53 \pm 1,4$ в группе сравнения ($p > 0,05$). Асфиксия усугубляет состояние тяжести ребенка при рождении и является одним из факторов риска тяжелого РДС у недоношенных и поражения центральной нервной системы.

Клиническая картина РДС развивалась у 135 детей (90,0%) в течение первых часов жизни после рождения в виде прогрессирования дыхательной недостаточности: одышка 70-90 дыхательных движений в минуту, усиление цианоза, в легких на фоне неравномерно ослабленного дыхания, крепитирующие хрипы. В группе детей, сформировавших БЛД, РДС развился в 98,2 % случаев, в группе сравнения у 46 (78%) пациентов ($p < 0,05$, OR=1,9).

Сурфактантную терапию получили все дети из 1-й группы; 93,2% детей второй группы. Все дети получили сурфактант в дозе 100–200 мг/кг по фосфолипидам. Проведен анализ количества потребовавшихся введений одному ребенку (таблица 2)

Таблица 2. – Анализ необходимости в сурфактантной терапии у недоношенных детей, абс. (%)

Количество введений сурфактантов	1 группа n=91	2 группа n=59	p
1 раз	46 (50,5)	51 (92,7)	<0,001
2 раза	37 (40,7)	1 (1,8)	>0,05
3 раза	8 (8,8)	3 (5,5)	>0,05

Всем детям сурфактантная терапия проводилась в первые 4 дня жизни, причем 1-е введение у 87,9% детей 1-й группы и у 90,0% новорожденных 2-й группы выполнено в течение 1-го часа жизни. Таким образом, каждый второй ребенок из сформировавшихся в дальнейшем БЛД потребовал повторных введений сурфактанта. В тоже время дети второй группы в подавляющем большинстве не нуждались в повторной терапии сурфактантом.

В связи с развитием тяжелой дыхательной недостаточности новорожденные дети требовали проведения ИВЛ, чаще в основной группе 86 (94,2%) младенцев, в группе сравнения ИВЛ проводилась у 30 (50,8%) новорожденных ($OR=1,88$, $p<0,05$).

При оценке сроков вентиляции, отмечено, что более длительная ИВЛ у детей основной группы, средние сроки составили $21,8\pm 5,1$ дней, в группе сравнения $7,7\pm 2,1$ дней, что является одним из прогностических факторов риска для формирования БЛД ($p<0,05$). Обращает на себя внимание, что дети, у которых сформировалась БЛД, за период нахождения в стационаре в 55 случаях (64,0%) имели факт повторных реинтубаций по поводу дыхательной недостаточности, против 4 (7,3%) случаев в группе сравнения ($p<0,05$). Так же в группе детей развивших БЛД имело место осложнение ИВЛ, в виде развития пневмоторакса у 4 младенцев. После инвазивной вентиляции 78 (64,4%) новорожденным проводилась ВВЛ назальный СРАР, средние сроки составили $3,4\pm 1,9$ дней в группе детей с БЛД, против $1,7\pm 0,4$ дней в группе сравнения ($p=0,007$). В дальнейшем 97 (84,2%) детей требовали пролонгированной оксигенотерапии через маску в средние сроки $18,7\pm 6,1$ дней в основной группе и $3,6\pm 1,0$ дней в группе сравнения ($p<0,05$).

Профилактика БЛД новорожденным детям проводилась путем назначения дексаметазона внутривенно курсом на 9 дней. Она проводилась детям с 12–14 суток жизни, которые продолжали нуждаться в ИВЛ и не имели выраженных инфекционных проявлений. В 1-й группе дексаметазон с целью профилактики БЛД получали 22 ребенка (66,7%), во второй группе 4 детей (13,3%).

В раннем неонатальном периоде недоношенные дети имели неврологические нарушения, гемодинамические проблемы, дисфункцию желудочно-кишечного тракта (срывы энтерального

кормления, синдром абдоминальной дистензии, НЭК), геморрагический синдром (таблица 3).

Таблица 3. – Клиническая характеристика недоношенных детей в раннем неонатальном периоде, абс. (%)

Симптом	1 группа n=91	2 группа n=59	p	ОР	χ^2
Брадикардия	8 (8,2)	4 (7,3)	0,83	1,12	0,050
Тахикардия	11 (12,3)	7 (11,7)	0,89	1,05	0,016
Гиповолемия	23 (24,7)	8 (13,2)	0,05	1,87	3,551
Угнетение ЦНС	72 (79,3)*	33 (55,8)	0,0006	1,41	11,610
Возбуждение ЦНС	11 (11,5)	8 (13,2)	0,73	0,87	0,113
Судорожный синдром	16 (17,3)*	3 (5,8)	0,05	2,95	4,9
Геморрагический синдром: желудочно-кишечное кровотечение	10 (10,7)	(7,3)	0,44	1,46	0,581
Геморрагический синдром: легочное кровотечение	10 (10,7)	0	0,01	-	7,845
Пневмоторакс	3 (3,3)	0	0,05	-	2,297
Функциональные нарушения ЖКТ	24 (26,4)	10 (17,6)	0,16	1,49	1,887

Примечание –

ОР – относительный риск между 1 и 2 группой,

*p – статистически значимая разница между группами при помощи χ^2 ($p < 0,05$)

Неврологическая симптоматика отмечалась в виде синдрома угнетения ЦНС у 72 (79,3%) детей основной группы и 33 (55,8%) младенцев группы сравнения ($p=0,0006$), в меньшей степени имел место синдром возбуждения в 11,5% (11) случаях и в 13,2% (8) соответственно. Статистически значимый судорожный синдром у 16 (17,3%) ребенка, которые в дальнейшем имели БЛД ($p=0,05$, ОР=2,95), против 3 (5,8%) детей группы сравнения.

Геморрагические нарушения в виде желудочно-кишечного кровотечения имели место в исследуемых группах в равной степени (10,7% и 7,3% соответственно).

В неонатальном периоде у недоношенных детей была выявлена следующая сочетанная патология (таблица 4).

Таблица 4. – Сопутствующая патология недоношенных детей, абс. (%)

Заболевания	1 группа n=91	2 группа n=59	p	ОР	χ^2
Врожденная пневмония	54 (59,5)	32 (54,4)	0,49	1,09	0,462
Анемия, в том числе тяжелая	76 (83,4) 30* (33,0)	49 (82,3) 8 (13,2)	0,84 0,002	1,01 2,49	0,039 8,907
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС	87 (95,6)	48 (80,8)*	0,01	0,63	6,221
ВЖК, в том числе 3 степени	33 (36,3) 11 (12,3)*	16 (26,4) 3 (4,4)	0,16 0,05	1,37 2,80	1,933 4,755
Перивентрикулярная лейкомаляция	12 (13,2)*	2 (2,9)	0,02	4,49	5,341
Вторичная гидроцефалия	10 (10,7)	2 (2,9)	0,05	3,65	3,627
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	22 (23,9)*	5 (8,8)	0,01	2,72	6,616
Судорожный синдром	10 (10,7)	3 (4,4)	0,13	2,43	2,253
Некротический энтероколит 2–3 стадии	17 (19)	10 (17,6)	0,81	1,07	0,053
Тимомегалия	30 (33,0)	18 (30,8)	0,75	1,07	0,094

Примечание –

ОР – относительный риск между 1 и 2 группой,

*p – статистически значимая разница между группами при помощи χ^2 ($p < 0,05$)

Полученные данные свидетельствуют, что недоношенные дети в раннем возрасте имели сочетанную, тяжелую патологию, которая усугубляла состояние здоровья пациентов. Тяжесть состояния детей усугублялась поражением ЦНС, при этом в группе детей с БЛД отмечалось гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС в форме ВЖК, в том числе 3 степени ($p=0,05$, ОР=2,80), с развитием гипертензионно-гидроцефального синдрома ($p=0,01$, ОР=2,72), формирование ПВЛ ($p < 0,05$), а в группе сравнения у недоношенных гипоксически-ишемическое поражение ЦНС ($p < 0,0001$).

Структурно-функциональное состояние дыхательной и сердечно-сосудистой систем по данным инструментальных исследований

Всем новорожденным детям после рождения проводился кардиомониторинг.

Со стороны сердечно-сосудистой системы в обеих группах имели место следующие нарушения: тахикардия (12,3% и 11,7% соответственно в 1 и 2 группах), реже встречалась брадикардия (8,2% и 7,3%), однако гиповолемия, требующая коррекции, чаще была у детей у 43 (47,3%) детей с БЛД ($p>0,05$), против 8 (13,2%) младенцев группы сравнения.

Всем детям была выполнена запись ЭКГ и ЭхоКГ исследование с оценкой гемодинамики.

По данным ЭКГ у недоношенных детей в представленных группах отмечались метаболические изменения в миокарде у 76% детей 1 группы и 63,2% группы сравнения, преобладание потенциалов правого желудочка у 28,0% и 36,7% детей, соответственно, левого желудочка у 9% и 13,2% недоношенных соответственно. Статистическая разница отмечалась в наличии тахикардии у младенцев с БЛД, средняя частота сердечных сокращений по ЭКГ у основной группы составила 169,4 (139;200), против группы сравнения ЧСС 148 (119;200).

В постнатальном периоде у детей отмечались изменения со стороны сердечно-сосудистой системы по данным Эхо КГ в виде сохраняющейся персистенцией фетальных коммуникаций. Открытое овальное окно функционировало у 74,7% недоношенных детей основной группы и у 61,0% детей группы сравнения. Открытый артериальный проток диагностировался у 84,5% детей в 1-й группе и у 27,1% младенцев 2-й группы.

Рентгенологические критерии учитывались при постановке диагноза БЛД у детей после 28 дня жизни и для уточнения тяжести ее течения. Первые достоверные рентгенологические признаки БЛД обычно выявлялись на 18–28-е сутки жизни в виде интерстициального фиброза, обогащения легочного рисунка за счет сосудистого компонента на фоне неравномерного вздутия легочных полей. Рентгенологическую диагностику часто затрудняли пневмонические тени, «маскирующие» перибронхиальные и интерстициальные изменения в легких. При анализе рентгенологических снимков в исследуемых группах отмечено, что у детей с БЛД в 75,2% случаев имелось наличие интерстициального фиброза ($p<0,05$), подвздутие легких чаще в латеральных отделах ($p<0,05$), на фоне обогащенного часто деформированного легочного рисунка. В ряде случаев (12 детей) имелись «тяжистые», не-

структурные корни. Степень выраженности рентгенологической картины зависила от степени тяжести бронхолегочной дисплазии.

Патоморфологическая характеристика легочной ткани

Проведен ретроспективный анализ 55 патологоанатомических протоколов умерших недоношенных детей в г.Гродно в период с 2007 по 2016 годы. В ходе исследования новорожденные разделены на группы. Группа 1А (n=23) – недоношенные дети, которые имели клинический и патологоанатомический диагноз БЛД. Критерием включения явились клинико-рентгенологические данные бронхолегочной дисплазии, и патоморфологическая картина гистологического исследования легких. 2А группа – недоношенные дети без бронхолегочной дисплазии (n=32).

В исследуемых группах недоношенных детей отмечалась тяжелая сочетанная патология органов и систем, анемия недоношенного, постнатальная гипотрофия. Затянувшееся течение пневмонии достоверно чаще встречалось у детей с БЛД ($p<0,05$). В связи с прогрессированием полиорганной недостаточности недоношенные дети сравниваемых групп погибли на 1-м году жизни. Возраст смерти детей составил от 1,2 до 4 месяцев, средние сроки гибели детей в 1А группе $1,9\pm 0,9$ месяцев, в группе 2А – $2,1\pm 0,8$ месяцев. Чаще всего причиной смерти недоношенных детей стали тяжелые поражения ЦНС, наличие генерализованных инфекций. Дети 1А группы в 9 (39%) случаях погибли от причины, непосредственно связанной с БЛД, в сочетании с тяжелым поражением ЦНС, либо с течением генерализованного инфекционного процесса (таблица 5).

Таблица 5. – Основной патологоанатомический диагноз умерших детей, абс. (%)

Диагноз	1А группа, n=23	2А группа, n=32
Генерализованная внутриутробная инфекция	6 (26%)	9 (28%)
Поражение ЦНС (ВЖК 2-3 ст., постгеморрагическая гидроцефалия, перивентрикулярная лейкомаляция)	11 (48%)	13 (41%)
Множественные врожденные аномалии развития	3 (13%)	2 (6%)
Некротический энтероколит 2-3 стадии	3 (13%)	2 (6%)

Морфологическая картина легочной ткани в исследуемых группах имела существенные отличия. Так, в группе детей с БЛД чаще всего отмечалась облитерация просветов бронхиол (47,8%), распространенные рассеянные ателектазы легких (69,5%). В легочной ткани – рыхлые и плотные гиалиновые мембраны (34,7%), плоскоклеточная метаплазия респираторного эпителия трахеи и бронхов (8 %), утолщение межальвеолярных перегородок за счет отека (43,4%), прикорневой фиброз легких, периваскулярный, септальный и перибронхиальный пневмофиброз (65,2%), очаги эмфиземы в прикорневых зонах в 30,4% случаях. Морфологическая картина легких при БЛД характеризовалась также нарушенной дифференцировкой паренхимы со сниженным количеством увеличенных в размере «уплощенных» альвеол, небольшим утолщением гладкой мускулатуры дыхательных путей. Очаговый пневмосклероз зарегистрирован в 33 (51,5%) случаях. Чаще он развивается на фоне ателектаза и интерстициальной пневмонии и представляет собой очаг соединительной ткани, бедной клеточными элементами. В зонах развития очагового пневмосклероза часто находили деформированные, склерозированные, а иногда и облитерированные бронхиолы.

При этом в группе сравнения при гистологическом исследовании легких чаще отмечались утолщенные межальвеолярные перегородки за счет отека в 15 случаях (46,8%), обширные и рассеянные ателектазы легких в 14 случаях (43,7%), незрелость легочной ткани у 4 детей, у 3 детей (9,3%) очаги эмфиземы в прикорневых зонах.

Проведена оценка морфологической картины в зависимости от тяжести заболевания. Тяжелая форма БЛД диагностирована в 56,5% случаях (13 умерших детей), средняя степень тяжести имела место у 9 недоношенных детей (39,0%) и у 1 (4,5%) недоношенного ребенка бронхолегочная дисплазия легкой степени тяжести.

На основании исследования было установлено, что ребенок с легкой степенью тяжести «новой» формы БЛД имел изменения в легочной ткани в виде очаговых ателектазов, утолщение стенок альвеол и бронхов за счет отека. Смерть ребенка произошла в возрасте 1 месяца 10 дней от генерализованной внутриутробной инфекции неуточненной этиологии с поражением головного мозга, легких.

В 9 случаях дети имели среднюю степень тяжести БЛД и при анализе морфологических изменений в данной группе у недоношенных чаще всего отмечались стеноз и облитерация просвета бронхов (55,5%), рассеянные ателектазы (44,4%); в 33,3% случаях отмечено утолщение межальвеолярных перегородок за счет отека, метаплазия респираторного эпителия. В единичных случаях (22,5%) отмечено наличие прикорневого интерстициального фиброза легких с периваскулярным и перибронхиальным пневмофиброзом, участки эмфиземы в прикорневых зонах. Данные морфологические изменения у детей развились в среднем в течение 55 дней жизни детей. Дети умерли от прогрессирующей тяжелой полиорганной недостаточности. Основным патологоанатомическим диагнозом явились внутрижелудочковое кровоизлияние 3 степени, постгеморрагическая гидроцефалия, атрофия головного мозга (4 ребенка, 44,4%), у 3 (33,3%) детей генерализованная внутриутробная инфекция, в 2-х случаях – некротический энтероколит 3 стадии.

Наиболее выраженные патологические изменения в легочной ткани отмечены у детей с клиникой тяжелой формы БЛД. Так в 100% случаев отмечалась фибропролиферативная стадия формирования БЛД в виде прикорневого интерстициального фиброза легких с периваскулярным и перибронхиальным пневмофиброзом. У 12 детей (92,3%) имело место наличие распространенных ателектазов, у 7 (54%) в легких встречались рыхлые и плотные гиалиновые мембраны, и утолщения межальвеолярных перегородок за счет отека. У 6 (46%) детей отмечались эмфизема в прикорневых зонах, стеноз и облитерация просвета бронхиол. Недоношенные дети с тяжелой степенью БЛД в среднем прожили 84 дня. Причиной смерти детей в 7 случаях (54%) явилось тяжелое поражение ЦНС (постгеморрагическая гидроцефалия с атрофией головного мозга), 2 (15%) ребенка погибли от течения внутриутробной инфекции, в 23% случаях (3 ребенка) имели множественные врожденные пороки развития, у 1 (8%) ребенка прогрессирующий некротический энтероколит 3 стадии.

Состояние кислородтранспортной функции крови новорожденных в зависимости от выраженности респираторных расстройств

Объектом исследования явились 95 новорожденных, которым определялась КТФ крови при рождении (вена и артерия пуповины).

Первую группу составили 56 недоношенных детей, у которых впоследствии не сформировалась бронхолегочная дисплазия.

В группу 2 включено 39 детей, у которых в дальнейшем сформировалась бронхолегочная дисплазия. Согласно критериям оценки степени тяжести легкая степень тяжести встречалась у 13 (33,3%) детей, средняя степень у 17 (43,6%) детей и тяжелая – у 9 (23,1%) детей.

Был проведен анализ показателей кислородтранспортной функции у детей 1-й группы (таблица 6).

Таблица 6. – Показатели КОС новорожденных первой группы (не сформировавших БЛД) из вены и артерии пуповины

Показатели	Из вены						Из артерии					
	Mean	Median	Min	Max	LQ	UQ	Mean	Median	Min	Max	LQ	UQ
P50 реал	24,3	24,2	19,4	30,9	22,5	25,8	24,2	23,3	19,1	32,5	22,6	25,6
P50ст	21,8	22,1	18,3	24,7	20,7	22,4	21,5	21,4	19,3	24,2	20,5	22,5
pH	7,3	7,3	7,1	7,4	7,2	7,4	7,3	7,3	7,1	7,4	7,3	7,4
pCO ₂	41,3	40,9	33,4	48,4	37,9	45,8	45,1	43,3	30,2	66,1	38,9	50,6
pO ₂	34,5	27,5	17,0	60,0	22,6	36,0	27,1	28,0	14,4	37,0	20,1	35,0
HCO ₃	38,5	22,3	11,2	106,0	20,5	24,9	42,9	24,3	18,7	106,0	21,5	63,7
TCO ₂	22,1	23,1	12,2	26,2	21,3	23,9	23,8	23,8	19,7	27,0	20,8	26,4
ABE	-4,9	-3,6	-16,0	-0,7	-7,5	-2,0	-5,0	-4,5	-14,2	-0,3	-6,7	-1,6
SBE	-5,6	-5,0	-18,2	-0,8	-7,9	-2,6	-5,2	-5,1	-12,9	-0,7	-7,0	-1,5
SBC	20,5	21,6	12,4	24,2	19,2	22,6	21,2	21,3	15,9	23,3	20,2	22,9
ТНб	149,9	166,5	15,5	192,0	136,5	174,5	156,8	161,0	113,0	186,0	136,0	172,0
O ₂ Нб	58,4	58,8	28,5	90,2	45,5	74,2	55,1	56,5	22,9	81,0	41,5	72,2
СОНб	0,7	0,0	-0,2	4,7	0,0	1,5	0,3	0,0	-0,3	2,1	0,0	0,8
MetHb	1,1	1,4	-3,6	2,0	0,9	1,5	1,1	1,2	0,2	1,7	0,8	1,4
SO ₂	59,5	59,5	28,8	89,1	46,2	75,8	56,0	57,0	23,2	83,9	42,0	73,5
O ₂ ct	13,3	12,9	5,8	21,8	10,0	15,9	13,4	13,2	6,4	19,3	11,0	16,5
O ₂ cap	20,2	21,2	10,3	26,2	18,4	23,5	21,2	21,6	15,5	25,4	18,2	23,9

Анализ полученных результатов показал, что в артериальной крови новорожденных 1 группы относительно низкая величина pH – 7,3, а в венозной крови снижается в среднем еще на 0,03 ед. Из-за наличия компенсаторных механизмов при рождении ребенка близкий к норме pH не исключает нарушений кислотно-основного состояния. Для оценки кислотно-основного со-

стояния даже при нормальных показателях рН необходимо использовать величины $p\text{CO}_2$, а также HCO_3 и ВЕ.

В артериальной крови $p\text{CO}_2$ составляло, по нашим данным, 41,3 мм рт. ст. В венозной крови новорожденных $p\text{CO}_2$ увеличено по сравнению с артериальной кровью в среднем на 4 мм рт. ст. и составлял 45,1 мм рт. ст.

Увеличение $p\text{CO}_2$ в артериальной и венозной крови ребенка в момент рождения приводит к смещению кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, вызванное острым респираторным ацидозом, что приводит к снижению ctO_2 в артериальной крови, но облегчает освобождение O_2 . Кроме того, высокий $p\text{CO}_2$ способствует увеличению сердечного выброса, что улучшает доставку кислорода тканям, что необходимо в условиях родового стресса.

Бикарбонатные ионы HCO_3^- являются второй составляющей бикарбонатного буфера. У детей в момент рождения по нашим данным, как в крови артерии, так и вены пуповины ВЕ равен -4,94 и -4,99.

Состояние ацидоза, испытываемое плодом, вызвано накоплением в его организме кислых продуктов, что связано со своеобразием процессов обмена плода и недостаточной буферной емкостью крови.

Содержание кислорода в крови отражает ее способность переносить кислород. Оно зависит от $p\text{O}_2$, концентрации гемоглобина и сродства гемоглобина к кислороду. Напряжение O_2 ($p\text{O}_2$) в крови отражает фракцию физически растворенного кислорода, которая составляет менее 0,3 объемных процентов общего количества кислорода в крови. Растворенный O_2 находится в динамическом равновесии с O_2 эритроцитов и тканей. По результатам наших исследований $p\text{O}_2$ в артериальной крови детей при рождении составлял в среднем 34,5 мм рт. ст., в венозной – 27,1 мм рт. ст. Артериовенозная разница (АВР) по кислороду 7,4 мм рт. ст. (21,4%), в то время как у взрослого эта разница составляет 30%, что свидетельствует о значительном поглощении кислорода тканями ребенка в момент рождения при относительно низком $p\text{O}_2$.

Согласно полученным нами результатам, SO_2 в артериальной крови 59,5%, а в венозной – 55,9%. Таким образом, можно говорить об относительно низком насыщении кислородом крови, получен-

ной из пупочных сосудов, что свидетельствует о своеобразии процессов газообмена у новорожденных в момент рождения.

В этих условиях возрастает относительная и абсолютная роль гемоглобина как важнейшего составляющего буферной системы крови новорожденного ребенка. Содержание гемоглобина в артериальной и венозной крови новорожденного практически одинаково (149,9 г/л и 156,8 г/л).

С целью выявления изменений кислородтранспортной функции у детей, сформировавшихся в дальнейшем БЛД, были проанализированы показатели КОС у детей данной группы (таблица 7).

Таблица 7. – Показатели КОС новорожденных 2 группы (сформировавшиеся БЛД) из вены и артерии пуповины

Показатель	Из вены						Из артерии					
	Mean	Median	Min	Max	LQ	UQ	Mean	Median	Min	Max	LQ	UQ
P50 реал	29,8	29,2	24,7	38,2	27,0	32,0	25,0	24,9	8,0	31,7	23,0	30,1
P50ст	27,8	27,8	21,5	35,3	25,5	30,1	18,7	20,6	5,6	23,2	18,9	21,2
pH	7,3	7,3	7,2	7,5	7,3	7,4	7,2	7,2	6,9	7,3	7,1	7,2
pCO ₂	35,6	35,5	21,8	50,0	33,4	39,3	53,5	51,1	38,6	85,2	41,6	59,5
pO ₂	52,4	51,0	25,0	73,0	41,0	62,0	40,2	36,0	13,2	96,0	24,0	41,0
HCO ₃	30,1	19,5	14,6	109,0	17,5	23,0	35,4	21,1	10,2	108,0	18,3	25,4
TCO ₂	20,8	20,0	15,4	24,6	18,6	24,0	20,9	22,0	11,7	27,2	19,6	23,1
ABE	-5,2	-5,8	-9,1	0,0	-8,0	-2,7	-9,6	-8,5	-21,8	-2,1	-10,9	-6,2
SBE	-6,5	-7,4	-11,3	-1,1	-9,4	-3,7	-9,4	-9,1	-22,3	-2,1	-10,1	-6,8
SBC	20,7	20,4	17,6	24,6	18,5	22,3	17,1	18,0	7,8	21,4	17,1	19,4
TНb	115,5	113,0	60,0	206,0	107,0	126,0	151,9	153,0	120,0	187,0	140,0	164,0
O ₂ Hb	75,4	78,8	47,7	91,2	63,4	86,7	58,4	70,1	19,6	96,4	32,7	77,5
COHb	1,5	0,5	0,0	9,6	0,0	2,6	0,7	0,9	-0,1	2,1	0,0	1,2
MetHb	0,9	0,9	0,0	2,2	0,7	1,1	1,1	1,2	0,0	2,2	0,7	1,6
SO ₂	77,3	79,6	47,7	93,5	64,1	88,9	59,7	71,6	19,8	99,8	33,1	79,9
O ₂ ct	11,8	13,0	7,0	21,3	8,4	13,9	13,4	14,9	4,2	21,2	10,4	16,1
O ₂ cap	15,4	14,9	8,3	26,9	12,9	16,7	19,9	20,8	16,1	22,7	18,7	21,2

Анализ показателей КОС крови из вены пуповины у детей, сформировавшихся впоследствии БЛД выявил достоверное повышение p50 реал. (p=0,0007) и pCO₂ (p=0,0005). Показатели pH (p=0,0003), ABE (p=0,037), SBC (p=0,015) были достоверно выше в крови из вены пуповины детей 1 группы.

При сравнении показателей КОС крови из артерии пуповины новорожденных 1 и 2 групп получено достоверное снижение уровней pH, ABE, SBE, SBC (соответственно p=0,0009, 0,008, 0,005, 0,008) у новорожденных детей 2 группы.

Выявлена тенденция к повышению уровня p50 ст. и pCO₂, (p=0,08, 0,08) у новорожденных 2 группы.

Известно, что воздействие гипероксии приводит к прогрессирующему нарастанию относительного содержания нейтрофилов в легких, с последующим выбросом нейтрофильной эластазы в кровь [60]. Система антиоксидантной защиты (АОЗ) активно развивается в третьем триместре беременности, поэтому недоношенные дети имеют недостаточно развитую защиту и тем самым повышенный риск повреждения активными формами кислорода [120, 203]. Помимо этого, недоношенные младенцы имеют дефицит антипротеаз и относительную надпочечниковую недостаточность, которая может потенцировать негативные эффекты воспаления [170].

Выраженный протеолиз у недоношенных детей может иметь неблагоприятные последствия для организма, способствовать формированию хронической патологии в дальнейшем, поскольку до 10% паренхимы легких у них составляет эластин [62]. Кроме этого, появление эластазы из нейтрофилов в респираторных зонах может вызывать быстрое истощение биологически ценной фракции сурфактанта в просвете альвеол, что является одним из ключевых звеньев в патогенезе острого повреждения легких [135].

Эластаза нейтрофилов может повреждать эпителиальные клетки, оказывая на них прямое токсическое действие, нарушать нормальные защитные реакции (мукоцилиарный клиренс), разрушать комплемент и иммуноглобулины, вызывать киллинг *Pseudomonas aeruginosa* фагоцитирующими клетками легких. Она является основным сигналом, индуцирующим экспрессию гена IL-8 и продукцию IL-8 клетками респираторного эпителия. Так, IL-8 был обнаружен в секретах дыхательных путей больных муковисцидозом и является основной причиной местного повышения количества нейтрофилов [4].

С целью определения биомаркеров, характеризующих хроническое воспаление в легочной ткани, оценили показатель эластазы нейтрофилов в сыворотке крови недоношенных детей в неонатальном периоде у детей с бронхолегочной дисплазией и в группе детей без БЛД. обнаружено повышение содержания эластазы нейтрофилов у детей основной группы по сравнению с группой сравнения (таблица 8).

Таблица 8. – Показатели системы протеолиза у недоношенных новорожденных

Показатели системы протеолиза	Недоношенные		p	U
	Без БЛД (n=59)	БЛД (n=91)		
Эластаза, мЕ/мл	0,356 (0,311;0,359)	0,434 (0,414;0,472)	0,0226	1225
α 1-АТ, ИЕ/мл	38,2 (28,5;42,42)	22,5 (16,45;32,22)	0,05	370
α 2-МГ, ИЕ/мл	4,16 (3,83;8,176)	3,24 (2,86;7,41)	0,0086	286,5

При сопоставлении уровня эластазы, в зависимости от степени тяжести БЛД было определено, что при легкой степени бронхолегочной дисплазии уровень эластазы составил 0,396 мЕ/мл, что ниже чем в других сравниваемых группах ($p=0,01$). При нарастании степени тяжести показатель эластазы нейтрофилов увеличивался и у младенцев с тяжелой степенью БЛД составил 0,468 ($p=0,003$), что выше в сравнении с легкой степенью БЛД и детей со средней степенью БЛД.

Данные изменения можно объяснить, прежде всего, длительно сохраняющимися воспалительно-деструктивными изменениями в легочной ткани, обусловленными пролонгированной ИВЛ, оксидативным стрессом на фоне снижения антиоксидантной активности и часто наличием инфекционного процесса (пневмония) в легких у недоношенных детей с клиникой тяжелой степени бронхолегочной дисплазии.

Таким образом, рождению недоношенного ребенка способствовало: наличие соматической заболеваемости у женщин, осложненное течение беременности, неблагоприятные условия развития плода. Для формирования БЛД в группе недоношенных детей статистически значимыми факторами риска в антенатальном периоде явились: анемия ($p<0,05$, ОР=2,47), хроническая фетоплацентарная недостаточность субкомпенсированная ($p<0,05$, ОР=1,37), хроническая внутриутробная гипоксия плода ($p<0,01$, ОР=1,54), ЗВУРП ($p<0,05$, ОР=1,85).

Недоношенные дети с хронической патологией легочной ткани в форме БЛД имеют постнатальные факторы риска. У детей с БЛД сохраняется длительная гипоксия (антенатальная и постнатальная), воспаление как инфекционного, так и неинфекционного генеза, сопутствующая патология.

Неонатальными факторами риска развития хронической па-

тологии легких у недоношенных детей явились низкая оценка по шкале Апгар при рождении ($p < 0,05$), развитие РДС (ОР=1,9), ИВЛ (ОР=1,88), повторные реинтубации ($p < 0,05$), пролонгированная оксигенотерапия ($p < 0,05$), угнетение ЦНС ($p = 0,00006$), судорожный синдром ($p < 0,05$). У детей с БЛД отмечалась клиника тяжелого поражения ЦНС (ВЖК 3 степени (ОР=2,80, $p = 0,05$), ПВЛ (ОР=4,49, $p = 0,02$), судорожный синдром (ОР=2,43), гипертензионный (ОР=2,72, $p = 0,01$), гидроцефальный (ОР=3,65, $p = 0,05$), анемия тяжелой степени (ОР=2,49, $p = 0,002$). Изменения в гемодинамике в этой группе младенцев наблюдались в виде снижения ударного объема ($p < 0,05$), сохранения персистирующих коммуникаций ($p < 0,05$), синусовой тахикардии ($p < 0,05$), повышения систолического давления в легочной артерии ($p < 0,05$).

Кровь из вены пуповины детей, сформировавших в дальнейшем БЛД характеризовалась достоверным повышением $p50$ реал. ($p = 0,0007$) и pCO_2 ($p = 0,0005$), снижением pH ($p = 0,0003$), АВЕ ($p = 0,037$), SBC ($p = 0,015$); кровь из артерии пуповины этой группы новорожденных также характеризовалась достоверным снижением уровней pH , АВЕ, SBE, SBC (соответственно $p = 0,0009$, $0,008$, $0,005$, $0,008$). Выявлена тенденция к повышению уровня SO_2 ($p = 0,06$) в крови из вены детей не сформировавших БЛД впоследствии.

Дисбаланс в сторону повышения активности протеолиза приводил к деструкции легочной ткани, способствовал развитию БЛД, являлся критерием тяжести данного заболевания. Определение активности эластазы в плазме крови, является важным показателем интенсивности процессов активации и дегрануляции полиморфно-ядерных лейкоцитов, степени развития воспалительной реакции и одним из основных маркеров воспаления бронхолегочной ткани.

Клинические проявления тяжелой степени БЛД коррелировали с выраженными морфологическими изменениями в легочной ткани, которые характеризовались необратимыми изменениями, с наличием хронического воспаления и фиброза бронхов, альвеол и сосудов. Сопоставление данных параметров БЛД с клинической картиной заболевания и различными технологиями лечения позволит в перспективных исследованиях оценить прогностическую значимость выявленных изменений.

Глава 6

СОСТОЯНИЕ ЭЛАЗАСТА-ИНГИБИТОРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

Среди протеолитических ферментов, вовлеченных в развитие острых и хронических бронхолегочных заболеваний, именно эластазе нейтрофилов принадлежит первенство, за счет ее протеолитических свойств, характеризующихся высокой способностью разрушать различные белковые структуры легких (в т.ч. эластин, коллаген и др.) [251]. У взрослых пациентов эластаза сыворотки крови и ее ингибиторы достаточно широко изучены, в том числе и при заболеваниях легких. Так, было показано увеличение уровня эластазы 1 при эмфиземе легких, легочном фиброзе, бронхиальной астме (БА), а также при инфекционных заболеваниях легких, включая пневмонию и туберкулез легких по сравнению с контрольной группой. У пациентов с раком легких уровень эластазы 1 находился в пределах нормальных величин. Уровень α 1-антитрипсина был достоверно выше у пациентов с инфекционной патологией легких и раком легких, тогда как у пациентов с эмфиземой, фиброзом и бронхиальной астмой не было обнаружено достоверных различий этого показателя по сравнению с группой контроля. Уровень α 2-макроглобулина незначительно повышался у пациентов с эмфиземой легких и пневмонией. Эти результаты свидетельствуют о том, что увеличение в сыворотке крови эластазы 1 при этих заболеваниях дыхательных путей может быть вызвано, главным образом, дисбалансом соотношения эластазы и ее ингибиторов в легочной ткани и кровяном русле [274]. В других исследованиях также было установлено повышение уровня эластазы сыворотки крови и α 2-макроглобулина у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и БА [215].

Основу теории «протеазно-антипротеазного дисбаланса» заложили в 1963 г. шведские исследователи С. В. Laurell и S. Eriksson, описавшие раннее и быстрое развитие эмфиземы у лиц с тяжелым дефицитом α 1-антитрипсина (ААТ) [217]. Вскоре было показано, что инстилляция папаина (фермента с эластоли-

тической активностью) в легкие приводит у животных к развитию эмфизематозных изменений [196]. Позднее были проведены эксперименты по искусственному индуцированию эмфиземы путем эндотрахеального введения панкреатической эластазы [226]. Эти работы стали экспериментальным подтверждением «эластазно-антиэластазной» теории происхождения эмфиземы, позднее трансформировавшейся в «протеазно-антипротеазную» гипотезу. Исследования последних лет указывают на важную роль состояния протеолиза-антипротеолиза в механизмах воспалительного процесса при различных формах хронической бронхолегочной патологии [255]. Смещение равновесия в этой системе ведет к возникновению патологических изменений и повышению литической активности нейтрофильной эластазы и деструкции легочной ткани. Функция этих молекул, кажется, шире, чем первоначально считали и дальнейшие исследования, вероятно, приведут к более глубокому пониманию их роли в регуляции воспалительных реакций и поддержании гомеостаза в нормальных легких.

Легкие (включая воздухоносные пути) представляют собой орган, постоянно контактирующий с внешней средой, содержащей инфекционные, химические и иные вредности, обезвреживание которых является одной из важных функций дыхательной системы и определяет возникновение в этой системе тех или иных патологических состояний. Можно полагать, что функциональное состояние клеток, особенности межклеточных взаимодействий во многом определяют достаточность барьерной функции бронхов и легкого при встрече с экзо- или эндогенными факторами. Характер воспаления и его выраженность в значительной мере определяются как адекватностью реакций клеток слизистой оболочки бронхов, так и особенностями воздействующих экзогенных факторов.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из важнейших проблем современного здравоохранения в связи с постоянно возрастающей распространенностью и смертностью от этого заболевания. Ведущим этиологическим фактором развития ХОБЛ является курение. Компоненты табачного дыма инициируют воспалительный процесс с активацией нейтрофилов и макрофагов, влияют на баланс протеолитических ферментов и антипротеиназ, приводят к развитию окислительного стресса, имму-

нодефицитного состояния. Известно, что патология развивается примерно у 15–25% курильщиков. Однако в настоящее время нет ясного понимания, почему не все злостные курильщики заболевают ХОБЛ. Возможно, это связано с тем, что у части курящих имеются некие протективные механизмы, препятствующие реализации агрессивного влияния факторов воспаления, характерных для ХОБЛ. Хроническое воспаление – главная причина всех проявлений ХОБЛ. Большое значение в патогенезе изменений легких при ХОБЛ придается клеткам фагоцитарного звена иммунной системы [160, 184, 269]. Клеточный компонент воспаления при ХОБЛ характеризуется повышением количества нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов (особенно CD8+) в различных отделах легких [2, 153]. Но в сложной иерархии клеточных взаимоотношений, происходящих в разные фазы воспаления, ключевая роль принадлежит нейтрофилам. Курение ведет к 10-кратному увеличению их содержания в дистальных отделах респираторной системы. Под влиянием курения происходит полимеризация актина нейтрофилов, что существенно снижает их деформабельность. При этом задерживающиеся в капиллярах клетки окружены очень малым количеством плазмы, несущей антиоксидантный и антипротеолитический потенциал, что создает условия для их патогенного действия [142]. Так, нейтрофилы секретируют различные протеиназы, включая нейтрофильную эластазу, нейтрофильный катепсин, протеиназу-3, матриксные металлопротеиназы (ММР-8 и ММР-9), которые имеют отношение к паренхиматозной деструкции с последующим формированием фиброза, гиперсекреции слизи, метаплазии эпителиоцитов. Одновременное присутствие в трахеобронхиальном секрете протеолитических ферментов и их ингибиторов создает динамическую систему взаимодействия факторов, направленных с одной стороны на противомикробную защиту, с другой – на нейтрализацию собственных протеиназ с целью предупреждения аутолиза тканевых белков [246]. Дисбаланс в системе «протеазы – антипротеазы» возникает как в результате повышенной продукции или активности протеиназ, так и в результате инактивации или пониженной продукции антипротеаз [30]. Избыток протеиназ, источником которых являются клетки-эффекторы воспаления, нарушает протеиназно-ингибиторный баланс, разрушает эластин,

приводит к деструкции межальвеолярных перегородок – эластического каркаса легких. В результате формируется эмфизема, это – необратимый и проградентный компонент обструкции бронхов [133, 235]. Эластаза не только обладает выраженным деструктивным потенциалом, но и модулирует активацию лейкоцитов, их хемотаксические свойства, продукцию супероксидного аниона [142, 154, 282]. Трипсиноподобные протеиназы относятся к подклассу сериновых протеиназ и обладают противомикробным, противовоспалительным, регенерирующим действием, участвуют в регуляции свертывания, фибринолиза, кининогенеза, имеют большое значение как патогенетический фактор воспалительных заболеваний. У здоровых людей активность протеиназной системы регулируется эндогенными ингибиторами, содержащимися в плазме и слизистых секретах, в том числе α 1-протеазным ингибитором (α 1-ПИ), α 2-макроглобулином (α 2-МГ). α 1-ПИ играет доказанную роль в патогенезе ХОБЛ. Врожденному дефициту α 1-ПИ отводится важная роль в развитии эмфиземы легких, но только в 1% случаев ХОБЛ [23]. Наиболее важная роль α 1-ПИ заключается в ингибировании коллагеназы и эластазы, освобождающихся при разрушении гранулоцитов и, следовательно, торможении тканевого протеолиза [198, 206]. Существенно, что при окислении α 1-ПИ компонентами табачного дыма полностью подавляется его способность инактивировать эластазу, но сохраняется трипсиноингибирующая активность [24]. Альфа1-ПИ может инактивироваться окислителями, которые высвобождаются из фагоцитирующих клеток, инфильтрирующих очаг воспаления. Эластаза также способна ингибировать α 1-ПИ в паренхиме легкого [158, 254]. α 2-МГ является универсальным ингибитором, подавляет активность протеиназ крови и тканей всех четырех классов: сериновых, тиоловых, кислых и металлсодержащих (трипсин, химотрипсин, тромбин, калликреин, плазмин) [171].

Вопрос о вкладе эластазы в ремоделирование слизистой оболочки бронхов и утяжеление течения ХОБЛ до сих пор остается открытым. Несомненно, повышение функциональной активности эластазы усугубляет клинико-функциональные показатели болезни, о чем свидетельствуют выявленные положительные взаимосвязи между количеством нейтрофилов, активностью эласта-

зы ИМ и индексом Тиффно ($r = 0,64$; $p = 0,001$). Участие нейтрофильной эластазы в патогенезе фиброзирования слизистой оболочки бронхов при ХОБЛ может быть обусловлено активацией металлопротеиназы 9, что приводит к деградации внеклеточного матрикса и стимуляции функций трансформирующего фактора роста β . Этот цитокин является индуктором фиброзного процесса за счет усиления пролиферации фибробластов с последующей наработкой ими коллагенов II–IV типов. Повреждающее действие эластазы на бронхиальный эпителий может быть связано с проапоптотическим эффектом фермента. Она индуцирует апоптоз эпителиальных клеток воздухоносных путей через связывание с протеиназоактивируемыми рецепторами PAR1, активацию Akt и увеличение проницаемости митохондриальной мембраны [73].

Ряд исследований посвящены изучению уровня эластазы и ее ингибитора альфа1-протеиназы в индуцированной мокроте при хроническом бронхите и БА, поскольку оба эти заболевания являются хроническими воспалительными заболеваниями дыхательных путей, связанных с ремоделированием внеклеточного матрикса, основным компонентом которого является эластин. Исследование было направлено на обнаружения влияния дисбаланса эластазы (активной и общей) и ингибитора альфа1-протеиназы на разрушение эластина. Для этих целей была получена индуцированная мокрота у здоровых курильщиков, пациентов с хроническим бронхитом и БА и пациентов контрольной группы. Обнаружено, что в индуцированной мокроте, полученной от пациентов с БА и хроническим бронхитом, уровни как общей, так и активной эластазы были значительно увеличены по сравнению с теми, которые были у здоровых курильщиков и в контрольной группе, и также достоверно коррелирует с процентом нейтрофилов. Кроме того, при астме и хроническом бронхите уровни активной и общей эластазы обратно коррелирует со степенью обструкции дыхательных путей, оцениваемой по показателю объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1). Это исследование показывает, что воспаление дыхательных путей при астме и хроническом бронхите связано с высоким уровнем активной эластазы, что может играть ключевую роль в патогенезе ремоделирования дыхательных путей [210].

Группа итальянских ученых определила уровни эластазы и ее ингибиторов также в индуцированной мокроте. Особенностью этого исследования стало изучение данных показателей у различных возрастных групп пациентов с разной длительностью течения БА. Так, было выделено 2 группы пациентов: молодые (средний возраст 27 лет) и пожилые пациенты (средний возраст 72 года). Основным результатом данного исследования стало то, что уровни эластазы, как активной, так и общей, у пожилых пациентов не отличались от уровней у молодых лиц. Таким образом, эти результаты предполагают, что возраст, как таковой, не влияет на производство эластазы. Увеличение уровней $\alpha 1$ -ПИ также был обнаружен в образцах мокроты, полученных от молодых и пожилых пациентов с БА по сравнению с группой контроля.

Интересно, что продолжительность астмы значительно влияет на уровни эластазы. В данном исследовании у молодых и пожилых пациентов с БА этот параметр коррелирует с уровнями эластазы. Следовательно, вполне вероятно, что длительность заболевания является фактором, который оказывает большое влияние на ухудшение функции легких, которое связано с постоянным и прогрессирующим ремоделированием бронхиального дерева. Пожилые пациенты с длительно текущей БА имели значительно более низкий показатель ОФВ₁ по сравнению с пациентами, заболевшими недавно. В этом же исследовании было показано, что у пациентов с длительно текущей БА не удавалось восстановить нормальную проходимость дыхательных путей после ингаляции бронходилататоров, что связано с развитием необратимых изменений в бронхах, подвергшихся ремоделированию. И у молодых, и у пожилых астматиков, уровни эластазы обратно коррелирует со значениями ОФВ₁, таким образом, предполагая, что, независимо от возраста, дисбаланс между эластазой и $\alpha 1$ -ПИ может сыграть важную роль в развитии обструкции дыхательных путей [188].

Пилотное исследование 119 взрослых пуэрториканцев с установленным диагнозом БА, обратившихся за помощью по поводу обострения БА в больницу, показало следующие результаты. Альфа1-протеиназа не является фактором риска тяжелого течения БА. Пациенты, которые обращались за неотложной помощью по поводу БА 3 и более раз, имели значительно более высо-

кий уровень трипсина в сыворотке крови, чем те, кто обращался 2 и менее раз. Пациенты, имеющие ежедневные симптомы БА, в 40% случаев имели высокий уровень эластазы в сыворотке крови и в 33,3% случае высокий уровень трипсина. Высокий уровень эластазы был отмечен у 52,9% пациентов с 2 или более случаями госпитализации в году и 40,5% пациентов с астмой, имеющие ночные симптомы 3 и более раз в неделю [150].

В исследовании, проведенным в г. Томске, изучались морфологические и биохимические маркеры воспаления в слизистой оболочке бронхов при тяжелой форме БА и ХОБЛ. Активность эластазы и α 1-ПИ в индуцированной мокроте у лиц контрольной группы составляла соответственно 0,35 (0,18–0,67) нмоль БАНЭ мин мл и 0,14 (0,12–0,14) ИЕ мл. При биохимическом анализе ИМ больных с тяжелой терапевтически резистентной формой БА по сравнению с контролем установлено одновременное повышение функциональной активности эластазы и ее ингибитора. Результаты биохимического исследования ИМ у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контролем продемонстрировали выраженное усиление протеолитических свойств эластазы до 4,43 (3,62–7,36) нмоль БАНЭ мин мл /и падение α 1-ПИ до 0,03 (0,03–0,04) ИЕ мл. У больных с тяжелой терапевтически чувствительной БА ферментативная активность эластазы отличалась более низкими значениями, а ингибиторные свойства ИМ напротив превышали соответствующие показатели пациентов с ХОБЛ.

При оценке взаимосвязи изучаемых клинико-функциональных параметров с цитологическими и биохимическими показателями ИМ у пациентов с тяжелой терапевтически чувствительной формой БА обнаружены статистически значимые ($p=0,007$) прямые корреляции между количеством эозинофилов, суточной лабильностью бронхов и числом бронхиальных эпителиоцитов. Общее количество макрофагов у этой группы пациентов статистически значимо ($p=0,009$) коррелировало с активностью α 1-ПИ.

Исследование, проведенное в Польше, было посвящено изучению эластазы и α 1-протеиназы в бронхоальвеолярной жидкости у пациентов с саркоидозом легких и БА. В исследовании приняли участие 28 пациентов с саркоидозом с различной рентгенологической стадией (I, II, III) и активностью процесса, а так-

же 15 пациентов с БА. Изменение уровней эластазы и α 1-протеиназы были обнаружены у всех пациентов. При этом не было достоверных отличий этих показателей при саркоидозе в зависимости от активности процесса. А также было показано, что увеличение α 1-протеиназы было значительно выше у пациентов с БА, чем у пациентов с саркоидозом [190].

Роль альфа1-протеиназы и ингибитора протеиназы слизи в развитии эмфиземы легких у человека была изучена путем определения их количественных показателей и функциональной активности против трипсина, нейтрофильной и панкреатической эластаз в бронхоальвеолярной жидкости. В исследовании приняли участие 38 взрослых пациентов с эмфиземой легких и 44 здоровых человека без эмфиземы, сопоставимые по возрасту, полу и количеству курильщиков в группе. Никаких отличий в функциональной активности α 1-протеиназы и протеиназы слизи, а также в количестве α 1-протеиназы не было обнаружено в группе пациентов с эмфиземой и в группе здоровых лиц. Однако количество протеиназы слизи было значительно выше у пациентов с эмфиземой ($p=0,025$), что вероятнее всего указывает на повышение продукции протеиназы слизи в эмфизематозных легких [151].

Несмотря на существование многочисленных исследований эластазы и ее ингибиторов при различной патологии легких у взрослых пациентов, аналогичные исследования среди детей носят единичный характер. Большинство таких исследований в педиатрической практике посвящено муковисцидозу (МВ).

МВ характеризуется развитием хронического гнойного эндобронхита, приводящего к развитию легочной недостаточности. Полагают, что эластаза, продуцируемая нейтрофилами на поверхности эпителия бронхов, играет ключевую роль в развитии этого заболевания. В одном исследовании показано, что хронический дисбаланс эластазы и ее ингибиторов приводит к раннему повреждению легких [240]. У детей с муковисцидозом определение биомаркеров в мокроте, в частности нейтрофильной эластазы, имеет прогностическое значение для последующего снижения функции легких [258].

Повышение α 1-протеиназы было отмечено у детей с бронхитами. В исследовании принимало участие 116 детей в возрасте от 6 месяцев до 15 лет, из них 36 детей с рецидивирующими

бронхитами, 34 с обструктивными бронхитами и 37 детей контрольной группы без патологии органов дыхания. Сравнение показателей проводили как в острую стадию заболевания (I), так и в стадию ремиссии (II). В обеих группах у 90,0% детей отмечалось повышение среднего уровня α 1-протеиназы по сравнению с детьми контрольной группы. Не было выявлено никакой существенно корреляции между α 1-протеиназой, уровнем С-реактивного белка и общим количеством лейкоцитов в периферической крови. Эти результаты показывают, что альфа-1 протеиназа может являться чувствительным индикатором активации гранулоцитов в острой фазе воспаления бронхов, даже при лейкопении [239].

Глава 7

ЭЛАСТАЗА-ИНГИБИТОРНАЯ СИСТЕМА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

Особое значение в механизмах формирования атопии и развитии бронхиальной астмы придают раннему периоду детства. Изучение течения интранатального периода у пациентов с бронхиальной астмой показало, что дети, подвергшиеся в родах специальным родоразрешающим пособиям, имеют повышенный риск перинатальных повреждений и нервной системы и развития бронхиальной астмы, также, как и дети, рожденные матерями у которых беременность осложнялась угрозой прерывания, плацентарной недостаточностью и гестозом [238].

Особое значение придается характеру вскармливания на первом году жизни. Показано, что грудное вскармливание оказывает определенный защитный эффект в отношении развития атопических заболеваний в первые годы жизни ребенка. Риск развития бронхиальной астмы у детей в дошкольном возрасте значительно ниже у тех из них, кто находился на грудном вскармливании хотя бы первые 4 месяца жизни [284].

По данным ВОЗ количество людей, страдающих ожирением, по всему миру с 1980 г. увеличилось в два раза; в 2010 г. более чем 1,4 млрд взрослых страдали от избыточного веса; 235 млн человек (4–10% населения в разных странах) страдают БА. Известно, что БА может возникнуть в любом возрасте: у половины пациентов БА развивается до 10 лет, у трети – до 40. Существует предположение, что взаимосвязь между БА и ожирением является эпифеноменом, показывающим, что ожирение – фактор риска для возникновения и развития БА. Оно основано на результатах многочисленных исследований, выполняемых в мире. Так, Американское торакальное общество в 2010 г. пришло к выводу, что «БА у тучных может представлять уникальный фенотип БА, с более тяжелым заболеванием, которая не поддается обычной терапии» [285].

Легочные эффекты. Сократительные эффекты паренхимы легких на дыхательные пути (ДП) уменьшаются при понижении

объема легких. Было обнаружено, что снижение бронхиального сопротивления наблюдается при ожирении и может целиком объяснять механизм снижения объема легких. Исходя из того, что при ожирении функциональная остаточная емкость легких снижается, можно предположить, что видимыми последствиями ожирения являются уменьшение калибра ДП и увеличение чувствительности ДП [286], имеющие место при БА. Изменение структуры дыхания вследствие тучности может способствовать сужению ДП, а после снижения веса улучшаются показатели, отвечающие за обструкцию ДП [287].

Жировая ткань обладает эндо-, ауто- и паракриной функциями, здесь вырабатываются различные адипокины с про- и противовоспалительным эффектом: лептин, интерлейкин-6, свободные жирные кислоты; протеин, стимулирующий ацетилирование; ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1); трансформирующий ростовой фактор В; ангиотензиноген и др. Жировая ткань содержит важные регуляторы липопротеинового метаболизма: ЛПЛ (липопротеиновую липазу), ГЧЛ (гормоночувствительную липазу), протеин, переносящий эфиры холестерина.

Баланс между противовоспалительными (адипонектин) и провоспалительными (лептин, резистин) адипокинами играет важную роль в ассоциативной связи ожирения и астмы [288].

Адипокины относятся к белкам, синтезируемым и выделяемым из жировой ткани. Они включают в себя цитокины, хемокины, гормоны, участвующие в регуляции энергии, и другие факторы. У людей с избыточной массой тела обнаружено изменение концентрации многих адипокинов в крови. Эти изменения могут повлиять на функции дыхательной системы, что и приводит к развитию БА. Отмечено, что TNF- α , ИЛ-6 и лептин, у пациентов, страдающих ожирением и БА выше, чем у пациентов без ожирения.

Лептин синтезируется из жировой ткани и воздействует на гипоталамус, вызывая чувство сытости и увеличивая метаболизм. Уровни лептина в крови значительно повышены у тучных людей и мышей с ожирением [289], что свидетельствует о лептинорезистентности при ожирении. Первоначально описанный как «гормон антитучности», лептин в настоящее время рассматривается как регулятор основного обмена, кроветворения, термогенеза, репродукции, ангиогенеза. Несмотря на то, что лептин действует в

качестве гормона, способствующего снижению массы тела, у людей и животных, страдающих ожирением, его концентрация в крови резко повышена, а инъекции экзогенного лептина не дают никакого клинического эффекта. Вероятно, в этом случае наблюдается нарушение каких-либо других компонентов сигнального пути данного гормона, а организм безуспешно пытается компенсировать это, повышая уровень секреции собственного лептина. На основе провоспалительных эффектов лептина предполагают, что этот гормон может иметь отношение к БА. В этом контексте интересно отметить, что даже с учетом индекса массы тела (ИМТ), уровни лептина выше в крови у пациентов с астматическим статусом по сравнению с лицами, которые не страдают БА [290]. Как цитокин, лептин обеспечивает тимический гомеостаз и может влиять на секрецию цитокинов острой фазы, таких как ИЛ-1 и ФНО- α . Лептин связан со статусом питания и провоспалительным Th1-иммунным ответом. Снижение концентрации лептина в плазме во время лишения пищи приводит к нарушению иммунной функции. Подобно другим провоспалительным цитокинам лептин, способствуя дифференциации Th1-клеток, может модулировать начало и прогрессирование аутоиммунных реакций [291].

Современные концепции предполагают, что в ходе развития ожирения гипертрофия жировой ткани приводит к местной тканевой гипоксии, фокальному некрозу адипоцитов и, как следствие этого процесса, к усилению рекрутирования макрофагов через активацию толл-подобных рецепторов (TLR). В результате активации макрофагов повышается секреция ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, активируются молекулы адгезии, фагоцитоз, оксидативный стресс. Лептин влияет на воспаление путем усиления синтеза и высвобождения лейкотриенов из альвеолярных макрофагов и лимфоцитов [292, 293]. Такую гипотезу подтверждают результаты исследований, где было продемонстрировано, что лептин *in vitro* и *in vivo* регулирует систему интерлейкинов [294]. Примечательно, что в детстве уровень лептина выше у мальчиков, чем у девочек, что может объяснять превалирование астмы у мальчиков, а уровень лептина среди взрослых выше у женщин, чем у мужчин, как и уровень заболеваемости БА.

Специфическая роль лептина в развитии астмы между тем еще далека от разрешения. Роль и место активации других кле-

ток, изменения процессов сигнальных путей, поляризации T-клеток и активации Th2-ответа, роль трансформирующего фактора роста TGF- β , зотаксина продолжают изучаться [295].

Другие цитокины жировой ткани также участвуют в патогенезе различных воспалительных реакций при ожирении и астме. CXCL5 – цитокин, который производится жировыми клетками в ответ на ФНО, вырабатываемый резидентными макрофагами, и может вызвать несколько связанных с ожирением осложнений, таких как астма, атеросклероз, заболевания кишечника, колиты, сахарный диабет и ретинопатии [297].

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о важной роли хронического воспаления жировой ткани, которое рассматривается как следствие и причина ожирения и связанных с ним многочисленных заболеваний. Это воспаление характеризуется клеточной инфильтрацией, фиброзом, изменениями микроциркуляции, сдвигом секреции адипокинов и нарушениями метаболизма жировой ткани, повышением в крови уровня таких неспецифических маркеров воспаления, как С-реактивный белок, фибриноген, выдыхаемый оксид азота (FeNO), лейкоциты, коррелирующих с выраженностью процесса [298].

При воспалении жировой ткани, как и при других воспалительных процессах, развивается фиброз. Адипоциты и преадипоциты под влиянием активированных макрофагов продуцируют компоненты экстрацеллюлярного матрикса, локализующиеся в виде аморфной зоны вокруг адипоцитов и свидетельствующие о повреждении жировой ткани. Примечательно, что снижение веса в результате хирургического лечения больных с ожирением приводило к уменьшению системных параметров воспаления и инфильтрации жировой ткани макрофагами, но не снижало степень фиброза. Подобная ирреверсibilitätность (необратимость) фиброза в определенной степени объясняет безуспешность терапии ожирения у части больных, несмотря на адекватность проводимого лечения [199, 300].

Как в развитии астмы, так и ожирения принимают участие тучные клетки, которые являются одновременно источником и мишенью для адипоцитокинов. Под действием сигнализационных молекул при метаболическом синдроме наблюдается изменение секреции ИЛ-9, ИЛ-33, стрессорных молекул, включая

кортикотропин-высвобождающий гормон (CRH) и нейротензин (NT). В свою очередь, CRH и NT оказывают синергетический эффект на секрецию тучными клетками сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). ИЛ-33 усиливает высвобождение VEGF, индуцированное субстанцией Р (SP), и высвобождение ФНО, индуцированное нейротензином. Как ИЛ-9, так и ИЛ-33 способствуют инфильтрации легких тучными клетками и увеличивают аллергическое воспаление, малочувствительное к ГКС и бронходилататорам. Эти молекулы, экспрессированные на тучных клетках человека, оказывают аутокринный эффект [299, 300].

Адипонектин является одним из самых распространенных генных продуктов в жировой ткани. При ожирении, в отличие от других адипокинов, в сыворотке крови отмечается снижение уровней адипонектина, а в случае снижения массы тела, наоборот [301]. Адипонектин обладает противовоспалительными свойствами [302], поэтому можно предположить, что его снижение при ожирении может способствовать развитию БА. Важно отметить, что адипонектин ингибирует пролиферацию культивируемых клеток гладких мышц сосудов. Если адипонектин имеет одинаковое влияние на гладкую мускулатуру ДП, то снижение его уровня у тучных людей также может привести к астматическому статусу дыхательных путей. Понимания взаимосвязи между ожирением и БА открывает новые терапевтические стратегии в лечении тучных пациентов с БА. Усилия, направленные на снижение веса, должны рассматриваться как обязательный этап терапии таких пациентов.

В программе «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы – пересмотр 2007 г.» в компоненте 2 впервые ожирение (ОЖ) введено как один из ведущих факторов риска БА, борьба с лишним весом обозначена как один из методов профилактики.

Установлено, что дети с астмой и ожирением отличаются малыми темпами внутриутробного развития и высокой скоростью прибавки в весе в раннем детстве, что приводит к нарушению развития легочной ткани. Доказано, что ускоренные темпы прибавки в весе вызывают нарушения развития функции легких и дыхательных путей. Дети, которые родились с малой массой тела, после рождения стремительно наверстывали дефицит массы,

но их легкие не успевали «догонять» общую прибавку в весе, что служило предпосылкой к формированию нарушений развития легочной ткани. С другой стороны, предполагают, что избыточный вес может увеличивать давление и нагрузку на дыхательные пути в легких, приводя таким образом, к их закрытию. Возможно также, что ожирение увеличивает восприимчивость организма к веществам в окружающей среде, которые вызывают астму.

Нами были проанализированы показатели липидного обмена у 32 детей с бронхиальной астмой и ожирением (основная группа), 19 пациентов с БА и нормальной массой тела и 21 ребенка с ожирением (группы сравнения). Возраст пациентов был от 10 до 17 лет ($14,2 \pm 2,8$). Во всех группах преобладали девочки – 69,4%, 67,9% и 53,1% соответственно. Длительность анамнеза БА составила от 2 до 5 лет. В зависимости от индекса массы тела (ИМТ) 23 ребенка (71,9%) основной группы имели ожирение I степени, 9 (28,1%) – II ст. В группе сравнения – 76,2% и 23,8% соответственно.

Оценку липидного спектра крови проводили по содержанию общего холестерина (ОХ) сыворотки крови, триглицеридов (Тг), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП).

При наличии ожирения отмечалось повышение показателей общего холестерина крови. Легкую форму гиперхолестеринемии (ГХС) с колебаниями содержания ОХ от 5,2 до 6,5 ммоль/л регистрировали у 12 пациентов (37,5%); средний уровень ГХС от 6,5 до 7,8 ммоль/л – у 15 (46,9%) тяжелая степень – (ХС выше 7,8 ммоль/л) – у 5 детей (15,6%).

У пациентов с БА и нормальной массой тела в основном регистрировали нормолипидемию (12 пациентов – 63,2%) или легкую степень ГХС (7 пациентов – 36,8%). Изолированная форма ожирения также сопровождалась колебаниями содержания холестерина: легкая степень ГХС диагностирована в 33,3% случаев, средняя – у 47,6 %, тяжелая – у 19,1% пациентов. Таким образом, как в основной группе, так и в группе с изолированным ожирением было установлено одинаковое распределение пациентов по формам гиперхолестеринемии.

Помимо этого, отмечено повышение уровня триглицеридов и ЛПНП на фоне снижения концентрации в крови ЛПВП.

В группах пациентов с БА была проанализирована частота различных видов дислипидемий. Так, нормолипидемия была выявлена у 57,9% (11) детей с БА без ожирения и у 21,9% (7) пациентов с БА и ожирением. Изолированная гиперхолестеринемия (IIIa тип ДЛП по классификации Фридериксона) была установлена у 28,1% (9) ребенка с БА и ожирением и 31,6% (6) пациента с БА и нормальной массой тела. Комбинированная гиперлипидемия (IIIb тип ДЛП) диагностирована у 43,8% (14) детей основной группы. Изолированная гипертриглицеридемия (IV тип ДЛП) была выявлена только в группе пациентов с ожирением – 6,3% случаев.

Таким образом, наличие абдоминального ожирения у пациентов с БА достоверно связано ($p < 0,05$) с комбинированной гиперлипидемией, которая имеет целый ряд атерогенных характеристик [303]. Высокая концентрация холестерина, ЛПНП и триглицеридов при низком содержании ЛПВП можно рассматривать как один из предикторов формирования метаболического синдрома [304].

В этих группах были также определены концентрации лептина и адипонектина. Медиана уровня лептина у пациентов с БА и ожирением составила 37,64 [23,9; 56,15] нг/мл, у детей с изолированным ожирением – 29,68 [19,79; 38,47] нг/мл, что ниже ($p = 0,006$), по сравнению с основной группой. В группе детей с БА и нормальной массой тела медиана лептина составила 23,74 [12,73; 36,70] нг/мл. Среди обследованных с нормальной массой тела частота нормального уровня лептина составляла 78%, что достоверно чаще, чем у пациентов с избыточным весом и ожирением (12%, $p < 0,05$). Было установлено, что уровень лептина возрастал по мере увеличения тяжести БА. Так, у детей со среднетяжелой БА ($n = 21$) медиана лептина составила 38,15 [26,52; 53,16] нг/мл, что выше, чем у обследованных с персистирующей БА легкой степени 25,59 [13,67; 37,23] нг/мл ($p = 0,002$). Это можно объяснить тем, что лептин способен активировать воспаление в бронхах вследствие усиления высвобождения ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , ИЛ-8, ростового онкогена- α и других провоспалительных цитокинов [305, 306].

Основным исследованием, характеризующим пациентов с БА, является исследование функции внешнего дыхания. В связи с этим нами были проанализированы корреляционные связи некоторых спирометрических показателей с уровнем лептина. Уста-

новлено, что у детей с БА имела обратная корреляционная связь между уровнем лептина в сыворотке крови и основными показателями функции внешнего дыхания. При сравнении исследуемых групп в зависимости от массы тела выявлено, что у пациентов с БА и избыточной массой тела наблюдались более выраженные обструктивные изменения по сравнению с обследованными с БА и нормальной массой тела. Исследование адипонектина представлено в таблице 9.

Таблица 9. – Уровень адипонектина в плазме крови (мкг/мл) у детей

Группы обследованных	концентрация	p
БА и ожирение (n=32)	8,82 [6,23; 16,40]	$p_{1-2}=0,024$
БА и нормальная масса тела (n=19)	12,59 [11,33; 26,32]	$p_{1-3}=0,069$
Ожирение (n=21)	7,26 [6,45; 19,57]	$p_{2-3}=0,03$

Как видно из представленной таблицы наименьшие уровни адипонектина были при БА и ожирении и у детей с изолированным ожирением. При БА и нормальной массе тела этот показатель был значимо выше.

Роль нейтрофилов в реализации оксидативного стресса и регуляции воспаления связана, в частности, с такими ферментами, как миелопероксидаза (МПО) и нейтрофильная эластаза (НЭ), депонирующимися в азурофильных гранулах клеток и секретирываемыми во внеклеточное пространство путем дегрануляции. Оксидо-редуктаза МПО катализирует образование чрезвычайно реакционноспособных галогенсодержащих соединений, участвующих в окислительной модификации белков, липидов, углеводов, ДНК и других биологически важных молекул [307, 308] и, наряду с активными формами кислорода и азота, обуславливает эффективность клеточного ответа в индукции и поддержании воспаления [309]. В результате клинических исследований установлено, что НЭ служит маркером нейтрофильного воспаления, присутствующим, наряду с эозинофильным, у пациентов с atopической БА среднетяжелого и тяжелого персистирующего течения [310]. Нами было исследование содержания нейтрофильной эластазы и ее ингибиторов у детей с бронхиальной и различной массой тела (таблица 10).

Таблица 10. – Показатели системы протеолиза у детей с бронхиальной астмой и различной массой тела

Показатели системы протеолиза	БА и ожирение (n=32)	БА и нормальная масса тела (n=19)	Ожирение (n=21)	p
Эластаза, МЕ/мл	0,447 (0,311;0,459)	0,354 (0,314;0,372)	0,397 (0,311;0,439)	p ₁₋₂ =0,014 p ₁₋₃ =0,021 p ₂₋₃ =0,052
α1-АТ, ИЕ/мл	22,5 (16,45;29,22)	28,2 (18,5;42,42)	24,2 (18,5;32,12)	p ₁₋₂ =0,041 p ₁₋₃ =0,061 p ₂₋₃ =0,058
α2-МГ, ИЕ/мл	4,16 (3,62;7,17)	4,96 (3,81;6,17)	3,24 (2,26;5,47)	p ₁₋₂ =0,014 p ₁₋₃ =0,021 p ₂₋₃ =0,052

Таким образом, из представленной таблицы видно, что максимальный уровень НЭ при относительно низкой антипротеолитической активности определяли у детей с бронхиальной астмой и избыточной массой тела. НЭ является маркером нейтрофильного воспаления, которое, по-видимому, наряду с эозинофильным воспалением присутствует у пациентов с БА и ожирением. Уровень активности НЭ сыворотки крови у детей с БА может служить дополнительным ориентиром как активности воспаления, так и при оценке эффективности проводимой противовоспалительной терапии.

Глава 8

ЭЛАСТАЗА-ИНГИБИТОРНАЯ СИСТЕМА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖКТ У ДЕТЕЙ

Воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) остаются важнейшей проблемой современной педиатрии в связи с увеличением их частоты в популяции (за последние 10 лет отмечается их рост у детей более чем на 20%), частыми обострениями, высоким процентом хронизации патологического процесса и стойким снижением качества жизни [12, 169]. Среди хронических воспалительных заболеваний пилородуоденальной зоны отмечается рост деструктивных форм [225]. Ряд авторов отмечают расширение возрастных границ в сторону «омоложения» язвенной болезни, возможным возникновением жизнеугрожающих состояний при развитии осложнений [61, 273]. В настоящее время не существует единой концепции и теории о природе данных заболеваний.

Возросший в последнее время научный интерес к протеазам определяется их ключевой ролью во многих процессах жизнедеятельности организма и вовлеченностью в различные патологические процессы [192]. Ряд исследователей обращают внимание, что активный воспалительный процесс любой локализации, стрессовые реакции, шок, опухолевые процессы, беременность, прием препаратов эстрогенов сопровождаются повышением плазменной концентрации ингибитора протеаз в 3–4 раза [101]. В условиях избыточной активности эластазы и коллагеназы происходит разрушение волокон базальной мембраны и некроз эндотелия сосудов. Избыток вазоактивных кининов способствует расширению капилляров, артериол, повышению проницаемости сосудистой стенки и обуславливает миграцию гранулоцитов и персистирующее воспаление. Полимеризованный α 1-АТ вызывает более интенсивный хемотаксис повреждающих окружающие ткани нейтрофилов к месту синтеза гликопротеина (печень, легкие, кишечник). Возможно, этот провоспалительный эффект полимеров лежит в основе разлитого воспаления [223].

Большой вклад в развитие воспалительно-деструктивных поражений гастродуоденальной зоны принадлежит протеолитическим ферментам и их эндогенным ингибиторам. Микроорганизмы, поллютанты инициируют механизмы неспецифической

защиты, активируя макрофаги, нейтрофилы. Клетки, участвующие в воспалительном процессе, выделяют большое количество протеаз. Увеличение протеолитической активности носит характер «взрыва» и направлено на разрушение чужеродных агентов и некротической ткани. Деструкции подвергаются белки экстрацеллюлярного матрикса: эластин, коллаген, фибронектин, ламинин, протеогликаны.

Активно изучается состояние протеолитической-антипротеолитической системы при различных заболеваниях ЖКТ у взрослых. Так коллектив исследователей во главе с Белобородовой Е.В. установили, что процессы фиброобразования в печени при хронических заболеваниях органа сопровождаются значительным снижением активности коллагеназоподобных протеиназ и α 2-макроглобулина плазмы крови и ткани печени. Выявленные изменения проявляются уже на ранних стадиях фиброза. Прогрессирование фиброза печени при хронических гепатитах происходит на фоне высокой активности нейтрофильной эластазы, α 1-протеиназного ингибитора и низкой концентрации фибронектина и пептид-связанного гидроксипролина. Определение содержания фибронектина и пептид-связанного гидроксипролина в плазме крови может быть использовано в клинической практике в качестве дополнительных диагностических критериев оценки тяжести патологического процесса в печени. Выявленные изменения были идентичными при хронических заболеваниях печени вирусной и токсической этиологии [5].

Громов М.С. и соавт. (2007) изучали маркеры метаболизма соединительной ткани и серотонинсекретирующие клетки в диагностике и оценке динамики неспецифического язвенного колита и выявили, что активность воспалительно-деструктивного процесса в слизистой оболочке толстой кишки при неспецифическом язвенном колите тесно связана с числом и функциональной активностью энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки толстой кишки, продуцирующих серотонин, и активностью эластазы крови. Обострению неспецифического язвенного колита свойственен дисбиоз толстой кишки, характеризующийся образованием вирусно-грибково-микробных ассоциаций и оказывающий влияние на структурные особенности слизистой оболочки толстого кишечника. Значительное увеличение числа инфициро-

ванных цитомегаловирусом среди больных с обострением язвенного колита свидетельствует о роли данного вируса в поддержании эрозивно-язвенного процесса в слизистой оболочке толстого кишечника. Морфометрический анализ серотонинпродуцирующих клеток слизистой оболочки толстой кишки, активность эластазы, содержание белковосвязанного оксипролина и гликозаминогликанов в крови при неспецифическом язвенном колите могут быть использованы в качестве дополнительных критериев, отражающих активность воспалительно-деструктивного процесса в толстой кишке; анализ указанных показателей в динамике заболевания позволяет определить полноценность клинкоморфологической ремиссии. Повышение содержания белковосвязанного оксипролина крови как показателя, отражающего активность коллагенсинтетических реакций, характерно только для воспалительных заболеваний толстой кишки. Это позволяет использовать данный показатель в качестве дополнительного дифференциально-диагностического критерия воспалительной и функциональной патологии толстой кишки [5].

Выявляя клинические особенности и диагностические критерии патологии эзофагогастродуоденальной зоны у больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ), перенесших операцию холецистэктомии Козлова И. В. с соавторами провели анкетирование 625 человек с холецистэктомией в анамнезе, проспективно обследовали 94 пациента с ЖКБ, перенесших холецистэктомию, и 62 пациента с ЖКБ, не подвергшихся операции. У лиц, перенесших операцию, с увеличением времени, прошедшего после нее, воспалительные и эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки эзофагогастродуоденальной зоны у этих пациентов возникают и прогрессируют на фоне дисбаланса цитокинов и метаболитов соединительной ткани в сыворотке крови, наиболее выраженного в сроки более 3 лет после холецистэктомии. После операции усугубляется секреторная и моторная дисфункция гастродуоденальной зоны: достоверно чаще регистрируются снижение секреции соляной кислоты, дуоденогастральный и дуоденогастроэзофагеальный рефлюксы. В сроки от 1 до 3 лет после операции отмечалось повышение концентрации маркеров воспалительно-деструктивных процессов: эластазы – в 1,5 раза по сравнению с показателями при ЖКБ и в 7,3 раза по сравнению со

значениями у практически здоровых лиц. Изучение содержания интерлейкинов, а также показателей репарации и деструкции соединительной ткани в сыворотке крови имеют высокую диагностическую ценность в оценке выраженности патологических изменений гастродуоденальной зоны. Пациенты с ЖКБ, перенесшие операцию холецистэктомии, должны находиться в группе диспансерного наблюдения и направленного терапевтического воздействия. Установлено, что показатели концентрации интерлейкинов 1, 8, 10, эластазы, гликозаминогликанов, белковосвязанного оксипролина в сыворотке крови могут использоваться как дополнительные критерии малоинвазивной диагностики гастродуоденальной патологии у больных, перенесших операцию холецистэктомии [58].

Онкологами Петросян А. М. и Харченко Х. З. (2007) обнаружено, что трипсиноподобная активность сыворотки крови больных с раком желудка по сравнению со здоровыми людьми достоверно снижена вне зависимости от наличия метастазов (М). При этом между группами больных существенных различий по уровню изучаемых показателей не выявлено. Зарегистрирована отрицательная корреляционная связь между активностью этих компонентов. Эластазоподобная активность и активность $\alpha 2$ -макроглобулина в сыворотке крови снижалась у пациентов с отдаленными М. У этой же группы пациентов выявлена отрицательная корреляционная связь между активностью $\alpha 1$ -антитрипсина и $\alpha 2$ -макроглобулина. Предложен индекс тяжести, в математической формуле объединяющий активность трех параметров сыворотки крови: трипсиноподобных ферментов, $\alpha 1$ -антитрипсина и $\alpha 2$ -макроглобулина. Так, индекс тяжести у больных с М в органах выше 77, в то время как у пациентов без отдаленных М он ниже указанной величины [53].

Научные публикации касательно протеолитической системы у детей с заболеваниями ЖКТ школьного возраста единичны. Так Коваленко Т. Д. изучив кислородзависимые процессы в клетках крови у детей, страдающих артериальной гипертензией в сочетании с дискинезией желчевыводящих путей, выявили несбалансированность молекулярных механизмов антиоксидантной защиты, что документируется дисбалансом в работе ферментов первой линии антиоксидантной защиты и накоплением H_2O_2 , существенным

повышением активности глутатионпероксидазы и угнетением активности остальных глутатионзависимых ферментов. Значительный рост 2,3-дифосфоглицерата свидетельствует о наличии тканевой гипоксии. На этом фоне повышение активности нейтрофильной эластазы способствует повреждению структурных компонентов соединительной ткани сосудистой стенки и как следствие приводит к развитию эндотелиальной дисфункции [56, 72].

По нашим наблюдениям можно выделить отдельную категорию детей с хроническими заболеваниями пилородуоденальной области с врожденными метаболическими особенностями, связанных с нарушением состояния соединительной ткани (СТ) и предрасполагающих к язвообразованию. Вместе с тем, патология гастродуоденальной зоны, как правило, рассматривается вне связи с системным дефектом мезенхимального матрикса организма, который способствует формированию ассоциированной патологии желудочно-кишечного тракта.

В последнее десятилетие интерес к проблеме ДСТ резко возрос, а центр научно-практических интересов ощутимо сместился с Запада в Россию. Внимание отечественных исследователей направлено на изучение проблемы модифицирующего влияния данной патологии на характер течения практически всех заболеваний. ДСТ (ранее в России: недифференцированная ДСТ, синдром ДСТ, мезенхимальная недостаточность и др.) характеризуется многообразием клинических проявлений от доброкачественных субклинических форм до полиорганной и полисистемной патологии нередко с прогрессивным течением, не укладывающейся ни в одно из известных моногенных заболеваний СТ. Данная патология может быть отнесена к XIII классу (болезни костно-мышечной системы и СТ) МКБ 10. ДСТ – это гетерогенная группа заболеваний многофакторной природы, обусловленная вовлечением в патогенез общих ферментных систем и различных структурных белков внеклеточного матрикса СТ. В основе формирования данной патологии лежит сочетанное действие двух ведущих факторов: генетической предрасположенности, обусловленной суммирующим действием функциональных полиморфных аллелей большого числа генов, и провоцирующим действием различных внешних факторов [77].

Высокая степень коллагенизации органов пищеварения приводит к полиморфизму клиники и прогредиентности течения процессов со стороны желудка, кишечника и гепатобилиарной системы [44].

Несмотря на достигнутые значительные успехи в понимании патогенеза и закономерностей развития гастродуоденальных заболеваний у детей, совершенствования методов лабораторной и инструментальной диагностики, принципов терапии, остается много вопросов в понимании особенностей развития и течения этих заболеваний на фоне НДСТ.

Учитывая высокую частоту НДСТ на современном этапе, а также то, что заболевания, ассоциированные с этим состоянием, приводят к ограничению профессионального выбора, ранней и тяжелой инвалидизации определение клинико-морфологических особенностей течения воспалительного процесса в желудке и 12-перстной кишке на фоне синдрома НДСТ и разработка патогенетических методов лечения и профилактики, представляется актуальным.

Изучение изменений протеолитически-антипротеолитической системы при хронических заболеваниях ЖКТ у детей проведено у 120 пациентов:

- основную группу составили 90 детей с хроническими заболеваниями пилородуоденальной области на фоне ДСТ;
- 1-ю основную группу составили 50 пациентов с хронической патологией пилородуоденальной области ассоциированной с не выраженной ДСТ (легкая степень согласно критериям Т. Милковска-Димитровой);
- 2-ю основную группу составили 40 детей с ХГД с выраженной ДСТ (умеренная и выраженная степень согласно критериям Т. Милковска-Димитровой);
- 3-ю группу сравнения вошли 30 поступивших детей с хронической патологией проксимальных отделов ЖКТ без ДСТ.

Каждая группа была разбита на две подгруппы: А – пациенты без дефекта слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки; Б – с деструктивными поражениями слизистой оболочки (эрозии, язвы).

Основные показатели системы «протеолиз-антипротеолиз», такие как уровень Э, α 1-АТ, α 2-МГ, суммарная ингибиторная

емкость крови, индекс протеолиза определяли в венозной крови в течение первых суток от поступления в стационар и через 14 суток. Суммарную ингибиторную емкость крови рассчитывали путем сложения α 1-АТ и α 2-МГ, индекс протеолиза находили по формуле: $(\text{Э}/\alpha 1\text{-АТ}+\alpha 2\text{-МГ})\times 100$.

Ингибиторно-протеазная активность сыворотки крови детей при хронических заболеваниях пилородуоденальной области

Определение Э сыворотки крови и ее ингибиторов у пациентов с патологией гастродуоденальной зоны на фоне ДСТ при поступлении в стационар представлено в таблице 11.

Таблица 11. – Показатели системы протеолиза всех детей с хроническими заболеваниями пилородуоденальной зоны при поступлении в стационар, Me (LQ;UQ)

Показатели системы протеолиза	Группы детей		p	U
	Сравнения (n=36)	Основная (n=158)		
Эластаза, мЕ/мл	0,328 (0,315;0,353)	0,34 (0,325;0,372)	0,0226	1225
α 1-АТ, ИЕ/мл	37,4 (28,5;42,42)	29,51 (17,75;38,52)	0,05	370
α 2-МГ, ИЕ/мл	5,56 (4,33;10,86)	3,86 (2,66;5,71)	0,0086	286,5
суммарная ингибиторная емкость крови, ИЕ/мл	46,2 (33,27;50,36)	34,98 (23,14;41,52)	0,0266	324
индекс протеолиза	0,785 (0,648;1,099)	1,009 (0,788;1,503)	0,0689	342

Как видно из представленной таблицы, у детей с ХГД на фоне ДСТ выявлено достоверное повышение ($U=1225$, $p=0,0226$) эластолитической активности, снижение α 1-АТ ($U=370$, $p=0,05$), α 2-МГ ($U=286,5$, $p=0,0086$) и суммарной ингибиторной емкости крови ($U=324$, $p=0,0266$), чем в группе сравнения. Наблюдалась тенденция к повышению индекса протеолиза, однако, без достоверной разницы ($U=324$, $p=0,0689$).

Уровень показателей системы протеолиза у детей с ХГД в динамике (через 10 суток) представлен в таблице 12.

Таблица 12. – Показатели системы протеолиза детей с хроническими заболеваниями пилородуоденальной зоны через 10 дней нахождения в стационаре, Me (LQ;UQ)

Показатели системы протеолиза	Группы детей		p	U
	Сравнения (n=36)	Основная (n=158)		
Эластаза, мЕ/мл	0,316 (0,305;0,336)	0,34 (0,314;0,367)	0,0224	513
α 1-АТ, ИЕ/мл	30,9 (25,62;33,31)	29,16 (23,76;38,22)	0,9001	116,5
α 2-МГ, ИЕ/мл	4,28 (2,55;7,79)	2,85 (2,19;6,75)	0,3919	89,5
суммарная ингибиторная емкость крови, ИЕ/мл	35,975 (29,52;41,01)	34,14 (29,25;41,175)	0,8491	107
индекс протеолиза	0,951 (0,842;1,231)	0,961 (0,788;1,12)	0,9091	109

При анализе состояния протеазной системы крови в динамике на фоне проводимой терапии стандартными схемами установлено, что сохраняется статистически значимое повышение эластазы у детей основной группы по отношению к пациентам без ДСТ (U=513, p=0,0224).

Отмечалось снижение уровня эластазы у пациентов группы сравнения (с 0,328 (0,314;0,353) мЕ/мл до 0,316 (0,305;0,336) мЕ/мл, p<0,05), при сохранении прежней концентрации в основной группе. Также установлено снижение показателей ингибиторной системы протеолиза, и повышение индекса протеолиза, но без достоверных различий.

Полученные данные свидетельствуют о сохранении высокой активности протеолитической системы у пациентов с хроническими гастродуоденитами, протекающими на фоне ДСТ, при относительно низкой антипротеазной активности, что может являться фактором риска развития деструктивных процессов.

На следующем этапе мы провели анализ состояния протеазно-ингибиторной системы сыворотки крови у детей с хроническими заболеваниями пилородуоденальной области в зависимости от степени выраженности ДСТ. Дисбаланс в системе «протеолиз-антипротеолиз» у детей на фоне хронической патологии верхних отделов ЖКТ зависел от степени выраженности сопутствующей ДСТ (таблицы 13 и 14).

Таблица 13. – Показатели системы протеолиза всех детей с ХГД при поступлении в стационар, Ме (LQ;UQ)

Показатели системы протеолиза	Группы			p		
	Сравнения (n=36) (1)	1-я основная (n=60) (2)	2-я основная (n=40) (3)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Эластаза, мЕ/мл	0,328 (0,315/0,353)	0,34 (0,32/0,369)	0,34 (0,327/0,373)	0,03	0,007	0,519
α1-АТ, ИЕ/мл	37,4 (28,5/42,42)	25,185 (17,75/37,74)	32,76 (21,84/39,0)	0,07 3	0,324	0,361
α2-МГ, ИЕ/мл	5,56 (4,33/10,86)	3,84 (2,66/5,47)	3,87 (2,7/6,48)	0,00 1	0,002	0,876
суммарная ингибиторная емкость крови, ИЕ/мл	46,2 (33,27/50,36)	30,505 (22,7/40,98)	37,74 (24,82/42,54)	0,03 6	0,16	0,415
индекс протеолиза	0,785 (0,648/1,099)	1,04 (0,806/1,519)	0,947 (0,783/1,503)	0,24 4	0,455	0,619

Из представленной таблицы видно, что у пациентов с ХГД на фоне ДСТ при поступлении в стационар наблюдалось достоверное повышение эластолитической активности сыворотки крови в двух основных группах, при этом уровень Э не зависел от степени выраженности дисплазии. Выявлено достоверное снижение α1-АТ и суммарной ингибиторной емкости крови в первой основной группе по отношению к группе сравнения, а также статистически значимое снижение α2-МГ у детей двух основных групп. Отмечалась тенденция к повышению индекса протеолиза у детей с ХГД на фоне ДСТ, однако, без достоверной разницы по группам.

Таблица 14 – Показатели системы протеолиза всех детей с хроническими заболеваниями пилорoduodenальной зоны через 10 суток от поступления в стационар, Ме (LQ;UQ)

Показатели системы протеолиза	Группы			p		
	Сравнения (n=40) (1)	1-я основная (n=60) (2)	2-я основная (n=40) (3)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Эластаза, мЕ/мл	0,316 (0,305;0,336)	0,329 (0,307;0,36)	0,362 (0,328;0,38)	0,424	0,002	0,012
α1-АТ, ИЕ/мл	30,9 (25,62;33,31)	27,33 (20,935;35,07)	33,51 (27,3;39,12)	0,292	0,767	0,408
α2-МГ, ИЕ/мл	4,28 (2,55;7,785)	3,42 (2,22;6,48)	2,775 (1,86;7,01)	0,751	0,467	0,647
суммарная ингибиторная емкость крови, ИЕ/мл	35,975 (29,52;41,01)	32,985 (28,62;38,7)	39,0 (29,4;41,34)	0,443	0,59	0,78
индекс протеолиза	0,951 (0,842;1,231)	0,998 (0,765;1,133)	0,939 (0,811;1,099)	0,996	0,55	0,571

При исследовании показателей системы протеолиза в динамике установлено, что при стихании острого воспаления в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки в группе сравнения отмечено снижение эластолитической активности, а также показателей, характеризующих ингибиторный потенциал. В основных группах, несмотря на проведение стандартных схем лечения, уровень Э остается повышенным, а при выраженной ДСТ отмечался даже рост протеазной активности ($p=0,005$).

Изменения в системе протеолиза при деструктивных процессах в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишке у детей с хроническими гастродуоденитами

Был проведен анализ состояния протеолитически-антипротеолитической системы в зависимости от наличия дефектов СО желудка и ДПС, в связи с чем группы разделили на подгруппы по данному критерию: без дефекта СО – подгруппа А, при наличии дефекта СО – подгруппа Б (таблица 15).

Таблица 15 – Показатели системы протеолиза у детей с хроническими заболеваниями пилородуоденальной зоны при поступлении и через 14 дней нахождения в стационаре, Ме (LQ;UQ)

Показатели системы протеолиза	Группа		p	U
	Без дефекта СО (А)	Дефект СО (Б)		
Первые сутки при поступлении				
Эластаза, мЕ/мл	0,34 (0,319;0,366)	0,388 (0,362;0,399)	0,0000	239,5
α 1-АТ, ИЕ/мл	31,39 (21,6;38,52)	33,29 (19,8;37,67)	0,8577	482
α 2-МГ, ИЕ/мл	3,95 (2,83;5,65)	6,62 (3,48;10,86)	0,0362	264,5
Суммарная ингибиторная емкость крови, ИЕ/мл	36,06 (25,02;42,07)	37,74 (24,16;46,26)	0,3718	362
Индекс протеолиза	0,99 (0,78;1,47)	1,03 (0,81;1,56)	0,9742	410
14 сутки при поступлении				
Эластаза, мЕ/мл	0,34 (0,31;0,37)	0,37 (0,33;0,4)	0,0093	198
α 1-АТ, ИЕ/мл	31,14 (18,6;39,3)	31,14 (23,76;39,12)	0,6093	82,5
α 2-МГ, ИЕ/мл	5,65 (2,79;7,32)	4,22 (2,22;11,52)	0,8912	84,5
Суммарная ингибиторная емкость крови, ИЕ/мл	35,11 (29,4;43,14)	38,82 (35,28;43,2)	0,3741	98
Индекс протеолиза	0,92 (0,76;1,1)	0,97 (0,8;1,04)	0,9485	86

Проведенные исследования показали высокий уровень эластазы у детей с дефектом СО как в начале заболевания, так через 14 суток, что может доказывать повреждающее действие Э на СО пилородуоденальной области ЖКТ. При этом наблюдается активация ингибиторной системы (получено достоверное повышение $\alpha 2$ -МГ), что служит свидетельством реализации компенсаторных механизмов.

Анализ системы протеолиза в зависимости от степени выраженности ДСТ и деструктивно-язвенных поражений слизистой оболочки ЖКТ представлен в таблицах 16, 17, 18.

Таблица 16. – Показатели протеолитически-антипротеолитической системы в группе детей с хроническими заболеваниями верхних отделов ЖКТ без ДСТ (группа сравнения) при поступлении и через 14 суток от поступления в стационар, Me (LQ;UQ)

Показатели системы протеолиза	Группа сравнения		p
	Без дефекта СО (А)	С дефектом СО (Б)	
Первые сутки при поступлении			
Эластаза, мЕ/мл	0,327 (0,316;0,361)	0,382 (0,353;0,406)	0,037
$\alpha 1$ -АТ, ИЕ/мл	39,18 (26,83;43,68)	34,38 (34,38;44,22)	1,000
$\alpha 2$ -МГ, ИЕ/мл	4,8 (4,14;6,22)	11,28 (10,86;11,88_)	0,014
Суммарная ингибиторная емкость крови, ИЕ/мл	43,98 (31,49;49,52)	46,26 (45,24;55,5)	0,414
индекс протеолиза	0,77 (0,69;1,17)	0,87 (0,64;0,88)	1,000
14 сутки при поступлении			
Эластаза, мЕ/мл	0,316 (0,304;0,328)	0,325 (0,31;0,398)	0,475
$\alpha 1$ -АТ, ИЕ/мл	30,66 (17,61;69,62)	30,3 (20,94;31,14)	0,513
$\alpha 2$ -МГ, ИЕ/мл	4,85 (2,88;7,89)	7,68 (2,22;12,9)	0,827
Суммарная ингибиторная емкость крови, ИЕ/мл	33,54 (25,5;74,47)	38,82 (23,16;43,2)	0,827
индекс протеолиза	0,98 (0,5;1,42)	0,92 (0,78;1,4)	0,827

У детей без нарушения развития СТ при обострении хронических заболеваний пилородуоденальной области отмечено достоверное повышение уровня Э, а также ее эндогенного ингибитора $\alpha 2$ -МГ, более выраженное у пациентов с деструктивными поражениями СО.

При анализе показателей протеолитически-антипротеолитической системы в динамике через 10 суток, установлено снижение эластазы, $\alpha 1$ -АТ, суммарной ингибиторной активности сыворотки в подгруппе А, но без достоверной разницы. В подгруппе Б через 10 дней наблюдалось снижение эластолитической

активности сыворотки ($p=0,037$) и суммарной ингибиторной активности сыворотки ($p=0,021$).

Таблица 17. – Показатели протеолитически-антипротеолитической системы в группе детей с хроническими заболеваниями верхних отделов ЖКТ на фоне легкой ДСТ (1-я основная группа) при поступлении и через 14 суток от поступления в стационар, Me (LQ;UQ)

Показатели системы протеолиза	1-я основная группа		p
	Без дефекта СО (А)	С дефектом СО (Б)	
Первые сутки при поступлении			
Эластаза, мЕ/мл	0,338 (0,317;0,364)	0,378 (0,372;0,388)	0,003
α 1-АТ, ИЕ/мл	26,13 (17,22;38,16)	21,84 (21,84;27)	0,877
α 2-МГ, ИЕ/мл	3,84 (2,66;5,44)	4,95 (2,32;5,78)	0,800
Суммарная ингибиторная емкость крови, ИЕ/мл	30,65 (21,68;41,25)	27,62 (24,16;37,62)	0,914
Индекс протеолиза	1,03 (0,79;1,49)	1,42 (1,03;1,56)	0,449
14 сутки при поступлении			
Эластаза, мЕ/мл	0,318 (0,303;0,36)	0,35 (0,33;0,37)	0,125
α 1-АТ, ИЕ/мл	27,3 (18,66;33,6)	33,51 (23,76;43,26)	0,396
α 2-МГ, ИЕ/мл	3,96 (2,16;6,48)	6,87 (2,22;11,52)	0,693
Суммарная ингибиторная емкость крови, ИЕ/мл	32,97 (27,3;38,7)	40,38 (35,28;45,48)	0,324
Индекс протеолиза	0,96 (0,77;1,19)	0,87 (0,69;1,04)	0,430

У детей 1-й основной группы при поступлении в стационар выявлен достоверно более высокий уровень эластолитической активности сыворотки в подгруппе Б по отношению к подгруппе А. Анализ системы протеолиза через 10 суток у пациентов подгруппы А показал незначительное снижение Э, без статистически значимого результата, остальные цифры находились в примерно одинаковом диапазоне; в подгруппе Б отмечено снижение эластолитической активности без достоверной разницы, а также увеличение ингибиторной активности в виде нарастания концентрации α 1-АТ ($p=0,047$), суммарной ингибиторной активности ($p=0,049$) и уменьшение индекса протеолиза ($p=0,03$).

Таблица 18. – Показатели протеолитически-антипротеолитической системы в группе детей с хроническими заболеваниями верхних отделов ЖКТ на фоне тяжелой ДСТ (умеренная и выраженная согласно критерия Милковска) при поступлении и через 14 суток от поступления в стационар, Me (LQ;UQ)

Показатели системы протеолиза	2-я основная группа		p
	Без дефекта СО (А)	С дефектом СО (Б)	
Первые сутки при поступлении			
Эластаза, мЕ/мл	0,338 (0,325/0,361)	0,399 (0,371/0,412)	0,001
α1-АТ, ИЕ/мл	32,76 (22,1/38,76)	33,29 (12,29/40,32)	0,904
α2-МГ, ИЕ/мл	3,81 (2,7/6,07)	5,06 (3,48/6,62)	0,572
Суммарная ингибиторная емкость крови, ИЕ/мл	37,21 (24,82/41,74)	37,74 (37,38/42,54)	0,706
Индекс протеолиза	0,92 (0,78/1,5)	1,06 (0,93/1,06)	0,576
14 сутки при поступлении			
Эластаза, мЕ/мл	0,339 (0,318/0,365)	0,391 (0,37/0,4)	0,002
α1-АТ, ИЕ/мл	30,81 (27,15/38,76)	37,5 (35,88/39,12)	0,465
α2-МГ, ИЕ/мл	3,05 (2,13/7,17)	1,86 (1,5/2,22)	0,144
Суммарная ингибиторная емкость крови, ИЕ/мл	36,79 (29,25/42,08)	39,36 (37,38/41,34)	0,584
Индекс протеолиза	0,88 (0,78/1,13)	0,98 (0,97/0,99)	0,715

У пациентов 2-й основной группы при поступлении в стационар в обеих подгруппах наблюдались изменения, аналогичные тем, которые мы констатировали в 1-й основной и группе сравнения. Однако, обращает на себя внимание значительный рост эластолитической активности сыворотки в подгруппе Б, как при поступлении в стационар, так и через 14 суток терапии. Вместе с тем уровень α2-МГ в динамике достоверно снижался ($p=0,028$), при незначительном нарастании α1-АТ ($p=0,09$), что возможно связано с истощением ингибиторного потенциала сыворотки крови у данной категории детей. Проведенные исследования не выявили статистически значимых изменений системы протеолиза в подгруппе А 2-й основной группы спустя 14 дней от момента госпитализации.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что высокая протеолитическая активность способствует деструкции СТ и диктует необходимость пересмотра схем терапии.

Диагностика и прогнозирование течения деструктивных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки на основе протеолитически-антипротеолитической системы сыворотки крови у детей с ДСТ

Значимость и информативность основных диагностических показателей протеолитически-антипротеолитической системы, позволяющие заподозрить дефекты СО у детей с ХГД на фоне ДСТ определялась с помощью методов доказательной медицины по следующим критериям: чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата. Оценка проводилась с использованием ROC-анализа и построением характеристических кривых (рисунок 1). Можно говорить о высокой прогностической способности теста по величине площади под характеристической кривой – равной 0,839, близкой к 1.

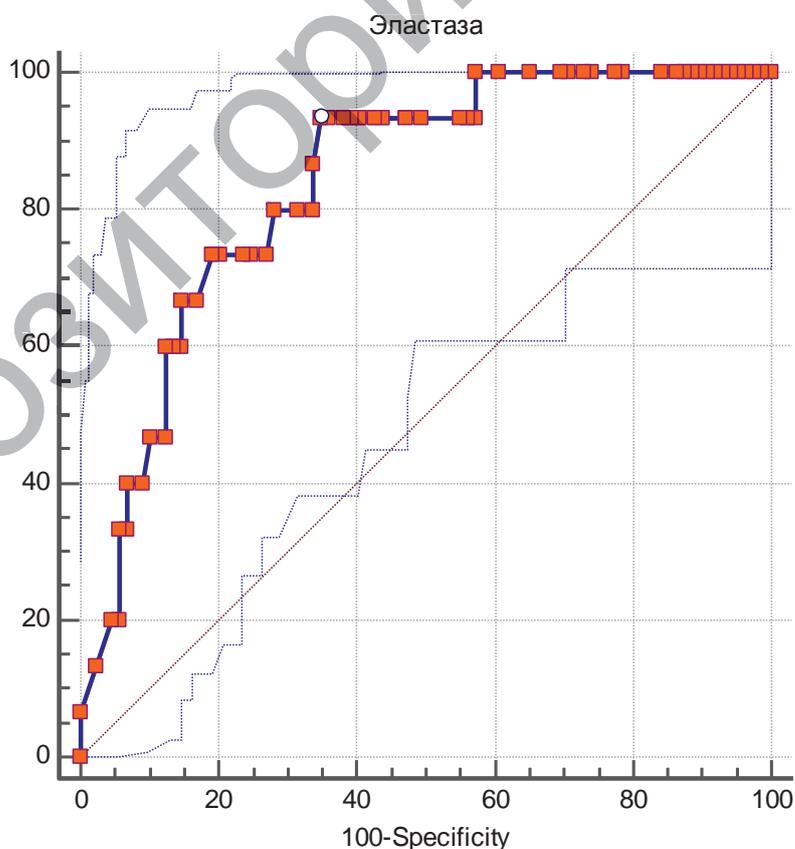


Рисунок 1. – Характеристическая кривая для оценки эффективности уровня Э для диагностики дефектов СО при ХГД у детей на фоне ДСТ

Корреляция между ингибиторно-протеазной системой и аминокислотным фондом сыворотки у детей с ХГД

Корреляционные связи показателей аминокислотного дисбаланса и протеолитической-антипротеолитической системы сыворотки крови у детей с ХГД представлены в таблице 19.

Таблица 19. – Корреляционные связи показателей аминокислотного дисбаланса и протеолитической-антипротеолитической системы сыворотки крови у детей с ХГД

Показатель	Эластаза	α 1-АТ	α 2-МГ	Суммарная ингибиторная емкость крови	Индекс протеолиза
Цистеин (Cys)	-0,08	0,18	0,03	0,17	-0,19
Цистеиновая кислота (CA)	0,05	0,15	0,02	0,12	-0,18
Аспарагиновая кислота (Asp)	0,05	0,01	0,19	-0,03	0,05
Аспарагин (Asn)	0,06	0,22	-0,19	0,25*	-0,25
Глутамин (Gln)	-0,03	0,07	-0,2	0,12	-0,13
1-метил-гистидин (1MHis)	0,15	0,12	-0,05	0,04	-0,01
Цитруллин (Ctr)	0,18	-0,05	-0,18	-0,03	0,07
Цистатионин (Ctn)	-0,14	-0,2	-0,1	-0,17	0,16
ОН-пролин (H-Pro)	0,33*	0,01	-0,3*	-0,04	0,02
Пролин	0,07	0,12	0,36*	0,15	-0,15
Саркозин (Sar)	0,09	-0,08	-0,17	-0,06	0,04

Примечание –* – $p < 0,05$ (Spearman correlations)

Из таблицы 19. видно, что ОН-пролин имеет статистически значимые зависимости положительной умеренной силы с эластолитической активностью сыворотки, отрицательной – с α 2-МГ, пролин – умеренной силы положительную – с суммарной ингибиторной емкостью крови и аспарагин – слабую положительную с α 2-МГ. Для цистеина, цистеиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, 1-метил-гистидина, цитруллина, цистатионина и саркозина с показателями протеолиза статистически значимые зависимости не выявлены.

Таким образом, у пациентов с хроническими заболеваниями пилорoduоденальной области, протекающими на фоне ДСТ, в острую фазу заболевания установлено повышение эластазы. Рост эластолитической активности сопровождался относительно низким уровнем антипротеаз – α 1-АТ, α 2-МГ и суммарной ингиби-

торной емкости крови. На фоне стандартных схем терапии у пациентов с ХГД на фоне выраженной ДСТ отмечается рост протеазной активности, при сохранении показателей, характеризующих ингибиторный потенциал на уровне прежних цифр, что свидетельствует о нарушении функционального баланса в эластазоингибиторной системе и может быть одним из основных патогенетических звеньев затяжного воспаления и воспалительно-деструктивных изменений в СО ЖКТ. У пациентов с деструктивными поражениями СО пилородуоденальной области на фоне ДСТ наблюдается активация Э при сохранении показателей антипротеазной системы на прежнем уровне.

У детей с ХГД гидроксипролин имеет статистически значимые зависимости положительной умеренной силы с эластолитической активностью сыворотки, отрицательной – с α 2-МГ, пролин – умеренной силы положительную – с суммарной ингибиторной емкостью крови и аспарагин – слабую положительную с α 2-МГ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверьянов, А. В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / А. В. Аверьянов // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 3–8.

2. Активация антипротеиназ в бронхиальном регионе – фактор толерантности формирования хронической обструктивной болезни легких у здоровых злостных курильщиков / Г. Э. Черногорюк [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 3. – С. 24–29.

3. Активность калликреин-кининовой и ренин-ангиотензиновой системы крови у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией / Г. А. Суханова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 114–117

4. Активность эластаза-ингибиторной системы при инфекционной и неинфекционной патологии легких у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела / А. Х. Загаштокова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 6. – С. 58–61.

5. Активность эластазо-, коллагеназоподобных протеиназ и их ингибиторов в плазме крови при метаболизме коллагена в условиях хронического течения заболеваний печени вирусной и токсической этиологии / Е. В. Белобородова [и др.] // Бюллетень Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук : научно-теоретический журнал. – 2010. – Т. 30, № 2. – С. 94–100.

6. Активность эластазы и ингибиторов протеолиза при неинфекционной патологии легких у новорожденных детей / Ю. В. Гунько [и др.] // XVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. тр. конгресса. – Казань, 2007. – С. 139.

7. Алексеева, И. Н. Острофазовые белки крови: роль в поддержании гомеостаза организма и механизмы индукции их синтеза в печени / И. Н. Алексеева // Физиология. – 1994. – Т. 40, № 1. – С. 106–117.

8. Антиоксиданты и ингибиторы протеолиза в оценке состояния здоровья человека / Г. А. Суханова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 11. – С. 8.

9. Ахмадеева, Э. Н. Соматическое здоровье детей на первом

году жизни с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, перенесших респираторный дистресс-синдром / Э. Н. Ахмадеева, Н. Н. Кривкина, О. А. Брюханова // Вестник РГМУ. – 2008. – № 4 (63). – С. 11–12.

10. Белки «острой фазы» воспаления при бактериальных инфекциях у новорожденных детей / Н. Н. Володин [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 1. – С. 10–13.

11. Белки острой фазы и их клиническое значение / В. А. Алешкин [и др.] // Клиническая медицина. – 1988. – № 8. – С. 39–48.

12. Бельмер, С. В. Хронический гастродуоденит у детей. Спорные вопросы / С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – № 3. – С. 80–83.

13. Бирюкова, Т. В. Сравнительная информативность определения уровней прокальцитонина, интерлейкина-8, и СРБ в сыворотке крови как критериев системного воспалительного ответа при раннем неонатальном сепсисе / Т. В. Бирюкова, И. Г. Солдатова, Н. Н. Володин // Педиатрия. – 2007. – № 4. – С. 43–50.

14. Бондаренко, А. Н. Метод определения ингибиторов протеиназ в сыворотке крови человека / А. Н. Бондаренко // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2004. – № 5. – С. 11–15.

15. Бронхолегочная дисплазия : метод. рекомендации ; под ред. Н. Н. Володина. – М., 2010. – С. 27–36.

16. Бронхолегочная дисплазия в практике педиатра / Т. Л. Смирнова [и др.] // Актуальные проблемы педиатрии: сб. мат. XV Конгресса педиатров России с междунар. участием. – М., 2011. – С. 814.

17. Бронхолегочная дисплазия у детей // Научно-практическая программа. – М., 2012. – 81 с.

18. Бронхолегочная дисплазия у детей. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения / А. С. Сенаторова [и др.] // Совр. педиатрия. – 2010. – № 1 (29). – С. 105–112.

19. Брынь, В. В. Особенности постнатальной адаптации и состояние протеиназно-ингибиторной системы у новорожденных с синдромом аспирации мекония : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / В. В. Брынь. – 2005. – 21 с.

20. Варианты адаптационных реакций у новорожденных группы высокого риска по внутриутробному инфицированию / М. Г. Елизарова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 4. – С. 19–23.

21. Варианты реагирования системы протеолиза крови новорожденных при гипоксически-ишемической энцефалопатии / В. В. Горев [и др.] // Вестник Томского государственного университета. – 2006. – № 21. – С. 39–41.

22. Вауэр, Р. Р. Сурфактант в неонатологии (профилактика и лечение респираторного дистресс-синдрома новорожденных) / Р. Р. Вауэр. – М.: Медицинская литература, 2011. – 94 с.

23. Веремеенко, К. Н. Протеолиз в норме и при патологии / К. Н. Веремеенко, О. П. Голобородько, А. И. Кузин – Киев: Здоровье, 1988. – 199 с.

24. Веремеенко, К. Н. Протеолитические ферменты и их ингибиторы. Новые области применения в клинике / К. Н. Веремеенко // Врачебное дело. – 1994. – № 1. – Р. 8–13.

25. Взаимодействие дуоденазы с $\alpha 1$ -ингибитором протеиназы / И. П. Гладышева [и др.] // Биохимия. – 2001. – Т. 66, Вып. 6. – С. 839–845.

26. Вильчук, К. У. Роль РНПЦ «Мать и дитя» в организации разноуровневой системы оказания перинатальной помощи в Республике Беларусь / К. У. Вильчук // Современные перинатальные технологии в решении проблем демографической безопасности. Современные технологии диагностики и лечения патологии плода: сб. науч. тр. и материалы междунар. науч. симп. и науч.-практ. конф. – Минск, 2010. – С. 10–20

27. Власенко, А. В. Прошлое и будущее определение понятий острого повреждения легких и респираторный дистресс-синдром, и их лечение / А. В. Власенко, И. О. Закс, В. В. Мороз // Реанимация и интенсивная терапия. Анестезиология. – 2000. – Т. 2, № 3. – С. 11.

28. Володин, Н. Н. Бронхолегочная дисплазия : метод. рекомендации РГМУ / Н. Н. Володин. – М., 2010. – С. 42–56.

29. Герасимов, А. М. Особенности протеазной и антипротеазной активности крови у женщин с наружным эндометриозом / А. М. Герасимов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 3. – С. 14–16

30. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилак-

тики хронической обструктивной болезни легких (GOLD) (пересмотр 2007 г.) / Пер. с англ., ред. А. Г. Чучалин. – М.: Атмосфера, 2008. – 100 с.

31. Голобородько, М. М. Распространенность и факторы риска формирования болезней мелких бронхов у детей на примере г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. М. Голобородько. – СПб., 2009. – 20 с.

32. Гунько, Ю. В. Функциональная активность протеиназно-ингибиторной системы сыворотки крови у новорожденных детей, внутриутробно подвергшихся воздействию никотина : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Ю. В. Гунько. – 2007. – 22 с.

33. Гурин, В. Н. О значении ингибиторов протеиназ в процессах, обеспечивающих сопряжение деятельности функциональных систем организма / В. Н. Гурин, Д. Б. Сандаков // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 1999. – № 6. – С. 25–29.

34. Гурина, Л. Н. Активность протеолитической системы сыворотки крови при инфекционной и неинфекционной патологии / Л. Н. Гурина, Н. С. Парамонова // Экологическая антропология. Ежегодник. – Мн. : Изд-во Бел. ком. «Дети Чернобыля», 2010. – С. 150–152.

35. Давыдова, И. В. Проблемы питания детей с бронхолегочной дисплазией / И. В. Давыдова // Вопросы детской диетологии. – 2009. – № 7 (3). – С. 70–73.

36. Давыдова, И. В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей: автореф. дис. ... док. мед. наук / И. В. Давыдова. – М., 2010. – 48 с.

37. Давыдова, И. В. Бронхолегочная дисплазия в структуре последствий перинатальной патологии / И. В. Давыдова, Т. В. Турти // Актуальные проблемы педиатрии: материалы XV Конгресса педиатров России с международным участием. – М., 2011. – 224 с.

38. Дедуль, М. И. Протеолитический баланс у больных эндемическим тиреозом на фоне лечения А-ГНРГ / М. И. Дедуль // Проблемы здоровья и экологии. – 2013. – № 9. – С. 25–28

39. Диагностика врожденных бронхолегочных заболеваний у детей, перенесших ИВЛ в неонатальном периоде / Г. В. Яцык [и др.] // Практика педиатра. – 2008. – С. 62–65.

40. Диагностика и лечение респираторного дистресс-синдрома недоношенных / Е. Н. Байбарина [и др.] // Журнал интенсивная терапия. – 2007. – № 2. – С. 30–36.

41. Диагностическое значение показателей протеолиза и оксидативного стресса при заболеваниях кишечника / О. Е. Акбашева [и др.] // «Здоровье и образование в XXI веке», «Инновационные технологии в биологии и медицине» : научн. труды X междунар. конгресса, Москва, 9–12 дек. 2009 г. – Москва: РУДН, 2009. – С. 1021–1022.

42. Дивакова, Т. С. Коррекция протеолитической активности и цитокинового статуса перитонеальной жидкости у больных миомой матки и эндометриозом гениталий при лапароскопических операциях / Т. С. Дивакова // Медицинские новости. – 2000. – № 3. – С. 63–66.

43. Дисбаланс протеиназно-ингибиторной системы при акушерском сепсисе и септическим шоке / Л. А. Белова [и др.] // Клин. лабор. диагностика. – 2003. – № 7. – С. 13–16.

44. Дробышева, О. В. Функциональное состояние кардиального и пилорического сфинктеров, сфинктера Одди у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и при отсутствии дисплазии / О. В. Дробышева, О. К. Ботвиньев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – № 5. – С. 39–43.

45. Дука, Е. Д. Патоморфологические и клинические особенности бронхолегочной дисплазии у детей в современных условиях / Е. Д. Дука, В. И. Чергинец, С. И. Ильченко // Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – Т. 13, № 4 (52). – С. 47–50.

46. Дюкова, Е. В. Активность протеиназ и их ингибиторов при воспалительных заболеваниях кожи : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. В. Дюкова. – Новосибирск, 2004. – 20 с.

47. Евсикова, Н. П. Анализ факторов, определяющих исходы при тяжелой бронхолегочной дисплазии у детей различного гестационного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. П. Евсикова. – Москва, 2008. – 27 с.

48. Жукова, Е. Н. Дефицит ингибитора протеаз альфа 1-антитрипсина – фактор риска в развитии и обострении различных клинических форм хронического панкреатита / Е. Н. Жукова // Гастроэнтерологический журнал. – 1998. – № 2. – С. 18–23.

49.Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2009 г. / М-во здравооохр. Респ. Беларусь. – Минск, 2010. – 311 с.

50.Значение протеиназ и их ингибиторов в регуляции гемодинамики новорожденных / Т. Е. Губина [и др.] // Вестник Российского гос. мед. у-та. – 2007. – № 2. – С. 293.

51.Игнатъева, А. В. Бронхолегочная дисплазия: факторы риска формирования и диагностика / А. В. Игнатъева, И. Н. Гаймоленко, А. С. Панченко // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2012. – № 2. – С. 42–46.

52.Изменение протеолитической активности при легочной артериальной гипертензии и легочном сердце у детей с бронхолегочной патологией / Е. М. Васильева [и др.] // Академический журнал Западной Сибири. – 2012. – № 6. – С. 9–10.

53.Изменения протеаз-ингибиторной системы у больных раком желудка / А. М. Петросян, В. З. Харченко // Онкология. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 303–306.

54.Инструкция по применению клинической диагностики энцефалопатии новорожденного и родовых черепно-мозговых травм : утв. М-вом здравооохр. Респ. Беларусь 15.12.03. – Минск, 2004. – 14 с.

55.Клинико-функциональные особенности течения бронхолегочной дисплазии в первом полугодии жизни / И. В. Давыдова [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2008. – № 6. – С. 10–12.

56.Коваленко, Т. Д. Кислородзависимые процессы в клетках крови у детей, страдающих артериальной гипертензией в сочетании с дискинезией желчевыводящих путей / Т. Д. Коваленко, Е. А. Зверева, Г. Ю. Нагорная // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 2. – С.21–23.

57.Козарезов, С. Н. Клинико-патогенетические аспекты бронхолегочной дисплазии в стадии хронической болезни: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / С. Н. Козарезов. – Минск, 2010. – 20 с.

58.Козлова, И. В. Клинические особенности и диагностические критерии патологии эзофагогастроудоденальной зоны у больных желчнокаменной болезнью, перенесших операцию холецистэктомии / И. В. Козлова, Е. В. Граушкина // РЖГГК. –

2010. – Т. 20, № 3. – С. 37–45.

59. Копцева, А. В. Особенности течения периода адаптации и совершенствование реабилитации недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития / А. В. Копцева, О. В. Иванова, А. Ф. Виноградов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 3. – С. 23–32.

60. Котович, И. Л. Влияние гипероксии на активность нейтрофильной эластазы, матриксных металлопротеиназ и альфа1-протеиназного ингибитора в легких новорожденных морских свинок / И. Л. Котович, Ж. А. Рутковская, А. Д. Таганович // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук – 2012. – № 2. – С. 70–77.

61. Креймер, В. Д. Эндоскопическая диагностика эрозивно-язвенных поражений желудка и 12-перстной кишки с использованием NBI-технологии / В. Д. Креймер // Клиническая медицина. – 2009. – № 8. – С. 44–48.

62. Кривцова, А. Г. Активность системы эластазы и её ингибиторов при нозокомиальной пневмонии у недоношенных новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / А. Г. Кривцова. – М., 2007. – 24 с.

63. Ксантиноксидаза как показатель адаптации новорожденного / Л. И. Крупицкая [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 12. – С. 14–17.

64. Кубышкин, А. В. Эластолитическая активность бронхоальвеолярного лаважа / А. В. Кубышкин, И. И. Фомочкина // Крымский гос. мед. ун-т им. С. И. Георгиевского [Электронный ресурс] – 2007. – Режим доступа : scipro@csmu.strace.net. – Дата доступа : 18.10.2009.

65. Курек, В. В. Острое повреждение легких и острый респираторный дистресс-синдром : пособие для врачей / В. В. Курек, О. Н. Почепень. – Минск: Бел. Акад. последипл. образования, 2009. – 43 с.

66. Левадная, А. В. Совершенствование методов профилактики и патогенетической терапии бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. В. Левадная. – М., 2012. – 25 с.

67. Легочная гипертензия и легочное сердце у детей с бронхолегочной дисплазией: факторы риска, диагностика, возможно-

сти терапии и профилактики /Д. Ю. Овсянников [и др.] // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, № 5. – С. 32–39.

68. Лечение нарушений дыхания у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / Л. Е. Цыпин [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – № 2. – С. 45–48.

69. Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал / Е. В. Маркелова [и др.] // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. – 2016. – № 2. – С. 11–22.

70. Медвинский, И. Д. Роль синдрома системной воспалительной реакции в патогенезе гестоза (прогноз развития, диагностика, выбор метода анестезиологической защиты) : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / И. Д. Медвинский. – Челябинск, 2004. – 40 с.

71. Методическое письмо «Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении» / А. Г. Антонов [и др.]; под ред. Е. Н. Байбариной, Д. И. Дегтярева. – М., 2011. – 72 с.

72. Микашинович, З. И. Биохимические изменения в эритроцитах и сыворотке крови у подростков, страдающих артериальной гипертензией в сочетании с дискинезией желчевыводящих путей / З. И. Микашинович, Г. Ю. Нагорная, Т. Д. Коваленко // Валеология. – 2011. – № 3. – С. 58–63.

73. Морфологические и биохимические маркеры воспалительных реакций в слизистой оболочке бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / Е. А. Геренг [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – № 3. – С. 11–17.

74. Нажмудинов, И. И. Применение ингибиторов протеиназ в хирургическом лечении ЛОР-заболеваний : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.04 / И. И. Нажмудинов. – 2004. – 31 с.

75. Назаров, П. Г. Реактанты острой фазы воспаления: моногр. / П. Г. Назаров. – РАМН: Ин-т эксперим. медицины, 2001. – 423 с.

76. Нартикова, В. Ф. Методика определения ингибиторов протеаз в биологических жидкостях / В. Ф. Нартикова, Т. С. Пасхина // Вопросы медицинской химии. – 1979. – № 4. – С. 494–499.

77. Наследственные и многофакторные нарушения соедини-

тельной ткани у детей. Алгоритмы диагностики, тактика ведения // Педиатрия журнал имени Г. Н. Сперанского. Приложение 2014. – Т. 93, № 5. – С. 1–40.

78. Неонатология (гипоксия плода и новорожденного) : метод. пособие / Н. С. Парамонова [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2005. – 133 с.

79. Никулин, А. А. Препараты ферментов и коферментов, активаторы и ингибиторы ферментов : учеб. пособие / А. А. Никулин. – Рязань : М-во здравоохранения РСФСР, Рязан. мед. ин-т им. акад. И. П. Павлова, 1989. – 103 с.

80. Овсянников, Д. Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни.: автореф. дис. ... док. мед. наук / Д. Ю. Овсянникова. – М., 2010. – 48 с.

81. Овсянников, Д. Ю. Бронхолегочная дисплазия: вопросы терминологии и классификации / Д. Ю. Овсянников, И. В. Давыдова // Российский педиатрический журнал. – 2008. – № 2. – С. 18–22.

82. Овсянников, Д. Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы и контроль / Д. Ю. Овсянников // Педиатрия. – 2011. – № 1 (90). – С. 141–150.

83. Овсянников, Д. Ю. Организация медицинской помощи детям с бронхолегочной дисплазией: проблемы и решения / Д. Ю. Овсянников // Вопросы практической педиатрии. – 2011. – Т. 6, № 4. – С. 37–45.

84. Овсянников, Д. Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией: рук-во для практикующих врачей / Д. Ю. Овсянников; под ред. Л. Г. Кузьменко. – М., 2010. – 152 с.

85. Овсянников, Д. Ю. Структура респираторных заболеваний и патологических состояний у детей первых трех лет жизни, страдающих бронхолегочной дисплазией / Д. Ю. Овсянников, Э. Г. Зайцева // Вопросы практической педиатрии. – 2006. – № 4 (1). – С. 44.

86. Онегин, Е. В. Роль лечебно-диагностических учреждений в организации проведения реабилитации детей с перинатальными поражениями нервной системы / Е. В. Онегин // Экономическая антропология : ежегодн. – Мн., 2006. – С. 237–240

87. Опыт катамнестического наблюдения детей с бронхоле-

гочной дисплазией / Д. Ю. Овсянников [и др.] // Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия : III Российский Конгресс : мат. – М., 2005. – С. 210–211.

88. Орехов, К. В. Внутриутробные инфекции и патология новорожденных / К. В. Орехов. – Москва, 2002. – 17 с.

89. Особенности оказания медицинской помощи детям, родившимся в сроках гестации 22–27 недель / Д. О. Иванов [и др.]; под ред. Д. О. Иванова, Д. Н. Суркова. – СПб.: Информ-Навигатор, 2013. – 132 с.

90. Особенности течения бронхолегочной дисплазии у детей на современном этапе / А. С. Сенаторова [и др.] // Харьковский журнал. Здоровье ребенка. – 2011. – № 3 (30). – С. 33–36.

91. Оценка функциональной активности моноцитов/макрофагов и нейтрофилов крови и перитонеального эффлюента у больных терминальной почечной недостаточностью, находящихся на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе / Л. А. Романова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 3. – С. 44–47.

92. Павлинова, Е. Б. Обоснование системы этапной профилактики, диагностики и прогнозирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей: автореф. дис. ... док. мед. наук / Е. Б. Павлинова. – М., 2012. – 47 с.

93. Пальчик, А. Б. Неврология недоношенных детей / А. Б. Пальчик, Л. А. Федорова, А. Е. Понятишин – М.: Мед-пресс-информ, 2010. – С. 173–184

94. Парамонова, Н. С. Протеолиз у детей с хроническими воспалительными заболеваниями пилорoduоденальной области на фоне ДСТ / Н. С. Парамонова, А. А. Карчевский // Здоровье детей : профилактика и терапия социально-значимых заболеваний : материалы IX Российского Форума с междунар. участием, Санкт-Петербург, 19–20 мая 2015 г. – СПб., 2015. – С. 83–84.

95. Парамонова, Н. С. Современные представления о этиопатогенезе, клинике, диагностике и лечении внутриутробных инфекций у новорожденных : учеб. пособие / Н. С. Парамонова, Н. И. Янковская, Е. А. Конюх. – Гродно : ГрГМУ, 2005. – 48 с.

96. Перинатальные факторы риска бронхолегочной дисплазии у детей / П. В. Панов [и др.]: сб. трудов XXI Национал. конгресса по болезням органов дыхания; под ред. А. Г. Чучалина. –

М.: Дизайн Пресс, 2011. – С. 120–121.

97. Показатели протеолиза в оценке резорбции при опухолях кости / О. Е. Акбашева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – № 11. – С. 23–33.

98. Попов, С. Д. Морфологические аспекты бронхолегочной дисплазии / С. Д. Попов, Е. Д. Попова, И. О. Нариманбеков // Тез. II Съезда Международного союза ассоциаций патологоанатомов. – СПб., 1999. – С. 245–246.

99. Потехина, Т. В. Клинико-эхографическая характеристика кардиореспираторной системы у новорожденных детей при патологии легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. В. Потехина. – М., 2011. – 27 с.

100. Протеолитические системы крови недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС / Т. Е. Губина [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т. 4, прилож. 1. – С. 133.

101. Пузырев, В. П. Молекулярные основы и клинические аспекты недостаточности α 1-антитрипсина / В. П. Пузырев, В. Я. Савюк // Пульмонология. – 2003. – № 1. – С. 105–115.

102. Пулин, А. М. Роль персистирующей легочной гипертензии в развитии бронхолегочной дисплазии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. М. Пулин. – СПб., 1997. – 22 с.

103. Пясецкая, Н. М. Особенности постнатальной адаптации и состояние протеиназно-ингибиторной системы у глубоко-недоношенных новорожденных с синдромом дыхательных расстройств : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Н. М. Пясецкая ; Укр. НИИ пед., акуш. и гинекологии. – Киев, 1992. – 22 с.

104. Ранняя неонатальная адаптация: этиологические, патогенетические и клинические аспекты / Е. В. Азарова [и др.] // Бюллетень Оренбургского научного центра УРО РАН. – 2015. – № 1. – С. 1–3.

105. Ремнева, О. М. Внутриутробная инфекция. Риск для плода и новорожденного. Принципы ведения беременности : учеб.-метод. пособие / О. М. Ремнева, Н. И. Фадеева, Т. М. Черкасова. – Барнаул, 2004. – 218 с.

106. Респираторный дистресс-синдром у недоношенных новорожденных: инструкция утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь

13.04.1993. – Минск, 1993. – 45 с.

107. Роль ингибитора сериновых протеаз LEKTI в регуляции целостности эпидермального барьера / С. В. Левашева [и др.] // Лечащий врач. – 2015. – № 9. – С. 12–15.

108. Роль инфекционных агентов в развитии бронхолегочной дисплазии и ее обострений / Д. Ю. Овсянников [и др.] // Детские инфекции. – 2005. – № 2 (4). – С. 19–23.

109. Роль рентгенологических шкал в оценке степени тяжести бронхолегочной дисплазии / Н. Н. Володин [и др.] // Материалы I Междунар. Конгресса по перинатальной медицине. – М., 2011. – С. 66–67.

110. Роль системы протеолиза в развитии сосудистых осложнений при гипоксической энцефалопатии новорожденных детей / Т. Е. Губина [и др.] // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии : материалы IV Рос. конгресса. – Москва, 2005. – С. 138–139.

111. Роль трипсиноподобных и химотрипсиноподобных протеиназ в генезе воспалительных заболеваний органов / И. Б. Манухин [и др.] // Проблемы репродукции. – 1999. – № 1. – С. 27–29.

112. Романенко, В. А. Оценка встречаемости синдрома утечки воздуха и бронхолегочной дисплазии при проведении искусственной вентиляции легких / В. А. Романенко, К. В. Романенко, А. П. Аверин // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – № 3 (5). – С. 46.

113. Ротанова, Т. В. Структура и функция протеолитических ферментов / Т. В. Ротанова // Материалы конф. – М., 2000. – С. 6.

114. Рындин, А. Ю. Современная сурфактантная терапия у новорожденных / А. Ю. Рындин, О. В. Ионов. // Consilium Medicum. – 2011. – № 3. – С. 11–15.

115. Савичева, А. М. Перинатальные инфекции : проблемы и пути решения / А. М. Савичева, Е. В. Шипицына // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 3. – С. 33–37.

116. Сборник статистических показателей здравоохранения Гродненской области за 2008 год / М-во здравоохр. Респ. Беларусь, Упр. здравоохр. Гродн. облисполкома. – Гродно, 2009. – 158 с.

117. Сборник статистических показателей здравоохранения Гродненской области за 2009 год / М-во здравоохр. Респ. Беларусь, Упр. здравоохр. Гродн. облисполкома. – Гродно, 2010. – 155 с.

118. Современные аспекты ранней неонатальной адаптации (обзор литературы) / Е. В. Азарова [и др.] // Оренбургский медицинский вестник. – 2015. – Т. III, № 2 (10). – С. 59–67

119. Соматическое здоровье детей на первом году жизни с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, перенесших респираторный дистресс-синдром / Э. Н. Ахмадеева [и др.] // Вестник РГМУ. – 2008. – № 63 (4). – С. 11–12.

120. Соодаева, С. К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания / С. К. Соодаева // Пульмонология. – 2006. – № 5. – С. 122–125.

121. Состояние здоровья детей с бронхолегочной дисплазией / Д. Ю. Овсянников [и др.] // Пульмонология. – 2005. – Приложение. Российское респираторное общество. 15-й Национал. конгресс по болезням органов дыхания. 1-й Учредительный конгресс Евроазиатского респираторного общества: сб. материалов. – С. 311.

122. Состояние протеолитических систем при вторичном пиелонефрите у детей раннего возраста / И. Р. Егорова [и др.] // Клинико-лабораторный консILIум. – 2011. – № 3 (39). – С. 60–61.

123. Состояние системы протеолиза-антипротеолиза у детей с муковисцидозом при наличии признаков пневмофиброза / Ю. В. Соловьева [и др.] // X Юбилейный Национальный конгресс по муковисцидозу. – Ярославль, 2011. – 78 с.

124. Спичак, Т. В. Дефицит альфа-1-антитрипсина при болезнях легких у детей / Т. В. Спичак // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 4. – С. 30–33.

125. Стол, Б. Дж. Поражения дыхательных путей / Б. Дж. Стол, Р. М. Клигман // Педиатрия по Нельсону; под ред. Р. Э. Берман, Р. М. Клигман, Х. Б. Джонсон: пер. с англ. – М.: Рид Элсивер, 2009. – С. 371–399.

126. Структура и функция протеолитических ферментов / В. А. Ткачук [и др.] // Материалы конференции. – М., 2000. – С. 10–11.

127. Ступницкая, А. Я. Состояние протеиназоингибиторной системы крови у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетающейся с абдоминальным ожирением / А. Я. Ступницкая // *Universum: Медицина и фармакология* : электрон. научн. журн. – 2014. – № 1 (2). URL: <http://7universum.com/en/med/archive/item/874> (дата обращения: 27.10.2014)

128. Уваров, М. Б. Состояние системы «протеолиз – антипротеолиз» – как одного из факторов ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме в детском возрасте / М. Б. Уваров // *Український медичний альманах*. – 2012. – Т. 15, № 5. – С. 157–158.

129. Универсальный регулятор – $\alpha 2$ -макроглобулин (обзор литературы) / Н.А. Зорин [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2004. – № 11. – С. 18–22

130. Филиппов, О. С. Плацентарная недостаточность: современный взгляд на проблему / О. С. Филиппов, Е. В. Карнаухова, А. А. Казанцева. – Красноярск, 2005. – 198 с.

131. Функциональная активность протеиназоингибиторной системы сыворотки крови у детей первого месяца жизни, рожденных от никотинзависимых женщин / Ю. В. Гунько [и др.] // *Сб. мат. XIII Российского нац. конгресса*. – 2006. – С. 517.

132. Функциональные состояния основных систем жизнедеятельности организма новорожденного / И. А. Беляева [и др.] // *Российский педиатрический журнал*. – 2007. – № 3. – С. 49–54.

133. Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей: руководство / Ред. А. Н. Кокосов. – СПб.: СпецЛит, 2004. – 304 с.

134. Цыгана, Е. Н. Рентгенологические критерии бронхолегочной дисплазии / Е. Н. Цыгана, И. В. Давыдова, О. В. Кустова // *Российский педиатрический журнал*. – 2008. – № 4. – С. 66–68.

135. Чебуркин, А. В. Значение деструктивных изменений в интерстициальной ткани легких и дисбаланса в системе «протеиназы – ингибиторы протеиназ» в патогенезе затяжных и рецидивирующих бронхитов у детей раннего возраста / А. В. Чебуркин, А. А. Чебуркин // *Русс. мед. журн.* – 2009. – № 15. – С. 952–954.

136. Чистякова, Г. Н. Содержание белков острой фазы в ди-

намике физиологически протекающей беременности / Г. Н. Чистякова, И. А. Гизиева, И. И. Ремизова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 4. – С. 20–22.

137. Шарышев, Ю. С. Общая протеолитическая активность крови и содержание основных ингибиторов протеаз в оценке прогноза течения токсической формы пневмонии у детей / Ю.С. Шарышев // Здоровье семьи – XXI век : материалы V междунар. науч. конф., Пермь-Мармарис, 2001. – Пермь, 2001. – С. 118.

138. Шарышев, Ю. С. Состояние антипротеазной активности крови при токсической форме пневмонии у детей / Ю. С. Шарышев // Здоровье и образование в XXI веке : материалы II междунар. науч.-практ. конф., Москва, 12-14 апр. 2001 г. – Москва, 2001. – С. 191.

139. Шатирян, Л. А. Состояние здоровья детей на первом году жизни, перенесших антенатальную гипоксию различной степени тяжести / Л. А. Шатирян // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – № 6. – С. 18–21.

140. Шатирян, Л. А. Состояние здоровья детей на первом году жизни, перенесших антенатальную гипоксию различной степени тяжести / Л. А. Шатирян // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – № 6. – С. 18–21.

141. Шевченко, О. П. Белки острой фазы воспаления / О. П. Шевченко // Лаборатория. – 1996. – № 1. – С. 3–6.

142. Шмелев, Е. И. Воспаление – ключевой элемент прогрессирования хронической обструктивной болезни легких / Е. И. Шмелев // Consilium medicum. – 2003. – № 7 (4). – С. 5–7.

143. Щельцина, Н. Ю. Значение глутатионовых ферментов при развитии синдрома эндогенной интоксикации у новорожденных детей / Н. Ю. Щельцина, И. А. Переслегина, С. Л. Нестеров // Российский педиатрический журнал. – 1998. – № 3. – С. 51–53.

144. Эластазоподобная и антипротеиназная активность сыворотки крови при внутриутробной пневмонии у детей, рожденных табакозависимыми женщинами / Ю. В. Гунько [и др.] // Сб. тр. XVII Нац. конгресса по болезням органов дыхания. – Казань, 2007. – С. 163.

145. Яровая, Г. А. Калликреин-кининовая система: новые факты и концепции (обзор) / Г. А. Яровая // Вопросы медицинской химии. – 2001. – № 1. – С. 20–38.

146. Яровая, Г. А. Свойства и клинико-диагностическое значение определения эластазы из панкреатической железы и полиморфноядерных лейкоцитов / Г. А. Яровая // Лабораторная медицина. – 2006. – № 8. – С. 3–10.

147. A new scoring system for computed tomography of the chest for assessing the clinical status of bronchopulmonary dysplasia / O. Masayuki [et al.] // *Pediatr.* – 2008. – Vol. 152. – P. 90–95.

148. A new simple chest radiograph score to predict chronic lung disease in prematurely born infants / A. Greenough [et al.] // *Brit. J. Radiol.* – 1999. – Vol. 72. – P. 530–533.

149. Abu-Harb, M. IL-8 and neutrophil elastase levels in the respiratory tract of infants with RSV bronchiolitis / M. Abu-Harb, F. Bell, A. Finn // *Eur Respir J.* 1999. – Vol. 14, № 1. – P. 139–143.

150. Alfa 1 antitrypsin and protease levels in Puerto Rican asthmatics: a pilot study / F. Montealegre [et al.] // *P R Health Sci J.* – 2006. – Vol. 25, № 2. – P. 17–25.

151. Alpha 1-proteinase inhibitor and mucus proteinase inhibitor in human lung emphysema / G. Trefz [et al.] // *Clin Investig.* – 2009. – Vol. 92, № 3–4. – P. 69–76.

152. Alpha 1-proteinase inhibitor is a neutrophil chemoattractant after proteolytic inactivation by macrophage elastase / M. J. Banda [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 263. – P. 4481–4484.

153. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection / I. Retamales [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – № 164. – P. 469–473.

154. Ancliff, P. J. Neutrophil elastase mutations in congenital neutropenia / P. J. Ancliff, R. E. Gale, D. C. Linch // *Hematology.* – 2003. – № 8 (3). – P. 165–171.

155. Antenatal glucocorticoid treatment decreases mortality and chronic lung disease in survivors among 23-to 28-week gestational age preterm infants / J. Figueras-Aloy [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2005. – Vol. 22 (8). – P. 441–448

156. Armstrong, D. Lower airway inflammation in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening / D. Armstrong, S. Hook, K. Jansen // *Pediatr Pulmonol.* – 2005. – Vol. 40, № 6. – P. 500–510.

157. Badanie stezen i profili glikozylacji α 2-makroglobuliny i ceruloplazminy w przebiegu fizjologicznej ciąży / K. Wittmann [et al.] // *Nowiny Lekarskie*. – 1999. – Vol. 68, № 7. – P. 654–664.

158. Bank, U. Evidence for a crucial role of neutrophil-derived serine proteases in the inactivation of interleukin-6 at sites of inflammation / U. Bank, B. Kupper, D. Reinhold // *FEBS Lett.* – 1999. – № 46. – P. 235–240.

159. Baraldi, E. Chronic lung disease after premature birth / E. Baraldi, M. Filippone // *Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 1946–1955.

160. Barnes, P. J. COPD: molecular and cellular mechanisms / P. J. Barnes, S. D. Shapiro, R. A. Pauwels // *Eur. Respir. J.* – 2003. – № 22. – P. 672–688.

161. Belorgey, D. Effect of Polynucleotides on the Inhibition of neutrophil elastase by mucus proteinase inhibitor and α 1-proteinase inhibitor / D. Belorgey, J. G. Bieth // *Biochemistry*. – 1998. – № 37. – P. 16416–16422.

162. Bland, R. Mechanical ventilation uncouples synthesis and assembly of elastin and increases apoptosis in lungs of newborn mice. Prelude to defective alveolar septation during lung development / R. Bland, R. Ertsey, L. Mokres // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. – 2008. – Vol. 294, № 1. – P. 3–14

163. Boudier, C. Oxidized mucus proteinase inhibitor: a fairly potent neutrophil elastase inhibitor / C. Boudier, J. G. Bieth // *Biochem. J.* – 2004. – Vol. 303. – P. 61–68.

164. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subject and lung function in late adolescence / L. W. Doyle [et al.] // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 118. – P. 108–113.

165. Bronchopulmonary dysplasia predicts adverse developmental and clinical outcomes in very-low-birth infants / S. E. Jeng [et al.] // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2008. – Vol. 50 (1). – P. 51–57.

166. Bronchopulmonary dysplasia, predictive model, chronic neonatal lung disease, mechanical ventilation, prematurity. / A. Carlos [et al.] // *J Pediatr (Rio J)*. – 2007. – № 83 (2). – P. 163–170.

167. Bühling, F. Proteases and their role in chronic inflammatory lung diseases / F. Bühling, D. Groneberg, T. Welte // *Curr. Drug Targets*. – 2006. – Vol. 7, № 6. – P. 751–759.

168. Casterella, P. J. Review of the 2005. American College of Cardiology, American Heart Association, and Society for Cardiovascular Interventions guidelines for adjunctive pharmacologic therapy during percutaneous coronary interventions: practical implications, new clinical data and recommended guideline revisions / P. J. Casterella, J. E. Tchong // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 155, № 5. – P. 781–790/

169. Chernenkov, Iu. V. The ingredients of the gastric and duodenum mucosa secretions in chronic gastroduodenitis in adolescents / Iu. V. Chernenkov, T. Iu. Grozdova, I. Iu. Popova . – 2012; – Vol. 1. – P. 12– 4. PMID: 22808771

170. Cherukupalli, K. Biochemical, clinical, and morphologic studies on lungs of infants with bronchopulmonary dysplasia / K. Cherukupalli, J. E. Larson, A. Rotschild // *Pediatr. Pulmonol.* – 1996. – P. 2215– 2292

171. Chodorowska, G. C-reactive protein and α 2-macroglobulin plasma activity in medium-severe and severe psoriasis / G. Chodorowska, D. Wojnowska, M. Juszkiwicz-Borowiec // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2004. – № 18 (2). – P. 180–183.

172. Chondrogianni, N. Proteasome activation as a novel anti-aging strategy / N. Chondrogianni, E. Gonos // *IUBMB Life.* – 2008. – Vol. 60, № 10. – P. 651–655.

173. Chua, F. Neutrophil elastase: mediator of extracellular matrix destruction and accumulation / F. Chua, G. J. Laurent // *Proceedings of the ATS.* – 2006. – Vol. 3, № 5. – P. 424–427.

174. Cooke, R. J. Postnatal growth and development in the pre-term and small for gestational age infants. Importance of growth for health and development / R. J. Cooke // *Nestle Nutrition Institute Workshop Series : Pediatrics Program.* – 2010. – Vol. 65. – P. 85–98.

175. Costello, C. M. Effect of nebulised recombinant Dnase on neutrophil elastase load in cystic fibrosis / C. M. Costello, C. M. O'Connor, G.A. Finlayea // *Thorax.* – 1996. – Vol. 51, № 6. – P. 619–623.

176. Cottrel, G. S. Protease-activated receptors: the role of cell-surface proteolysis in signaling / G. S. Cottrell, A. M. Coelho, N. W. Bunnett // *J. Essays Biochem.* – 2002. – V. 38. – P. 169–183.

177. Cytokines regulate membrane-bound leukocyte elastase on neutrophils: a novel mechanism for effector activity / C. A. Owen [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 272. – P. L385–L393

178. Davis, A. E. C1 inhibitor: biologic activities that are independent of protease inhibition / A. E. Davis, S. Cai, D. Liu // *Immunobiology.* – 2007. – Vol. 212, № 4. – P. 313–323.

179. Davis, J. M. Bronchopulmonary dysplasia / J. M. Davis, W. N. Rosenfeld // In : *Avery's Neonatology : 6-th Ed.* M. G. MacDonald, M. M. K. Seshia, M. D. Mullert (ed.) – New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – P. 578–599.

180. Davydova, L. Respiratory care in children with bronchopulmonary dysplasia / L. Davydova, T. Turti // *Evidence-Based Child Health: 5th Europaediatrics.* – Vienna, 2011. – 14 p.

181. Debigare, R. Proteolysis, the ubiquitin-proteasome system, and renal diseases / R. Debigare, S. R. Price // *J. Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2003. – Vol. 285, № 1. – P. 1–8.

182. Deficiency in Neutrophil Elastase Does Not Impair Neutrophil Recruitment to Inflamed Sites / T. O. Hirche [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2004. – Vol. 30, № 4. – P. 576–584.

183. Dembinskiej-Kiec, A. Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej / A. Dembinskiej-Kiec, J. W. Naskalskiego // *Volumed: Wrocław*, 1998. – P. 147.

184. Differences in IL-8 and TN factor α in induced sputum from patients with COPD or asthma / V. M. Keating, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 1996. – № 153. – P. 530–534.

185. Dysfunction of pulmonary surfactant in chronically ventilated premature infants / J. D. Merrill [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2004. – Vol. 56. – P. 1–9.

186. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis / T. Z. Khan [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 1995. – Vol. 151, № 4. – P. 1075–1082.

187. Eden, E. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency in COPD: Clinical Implications / E. Eden // *Medscape Respiratory Care.* – 1999. – P. 188–201.

188. Effect of age and asthma duration upon elastase and alpha-1-antitrypsin levels in adult asthmatics / A. M. Vignola [et al.] // *Eur Respir J.* – 2003. – Vol. 127, № 5. – P. 95–81.

189. Elafin: an elastase-specific inhibitor of human skin. Purification, characterization, and complete amino acid sequence / O. Wiedow [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1990. – Vol. 265, № 25. – P. 1475–1479.

190. Elastase and alpha-1 proteinase inhibitor complex in broncho-alveolar lavage fluid in patients with bronchial asthma and sarcoidosis / E. Passowicz-Muszyńska [et al.] // *Pol Merkur Lekarski.* – 2003. – Vol. 83. – P. 47–54.

191. Elastase and metalloproteinase activities regulate soluble complement receptor 1 release / S. Sadallah [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 1999. – Vol. 29. – P. 3754–3761.

192. Elastase, α 1-proteinase inhibitor, and interleukin-8 in children and young adults with end-stage kidney disease undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis / B. Polńska [et al.] // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* – 2014. – Vol. 62, № 3. – P. 239–245. PMID: 24292797PMCID:PMC4024125

193. Elastase-mediated phosphatidylserine receptor cleavage impairs apoptotic cell clearance in cystic fibrosis and bronchiectasis / R. W. Vandivier [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 109. – P. 661–670.

194. Elevated Serum Concentrations of Polymorphonuclear Neutrophilic Leukocyte Elastase in Systemic Sclerosis: Association with Pulmonary Fibrosis / T. Hara [et al.] // *J Rheumatol.* – 2009. – Vol. 36, № 1. – P. 99–105.

195. Elevated serum neutrophil elastase is related to prehypertension and airflow limitation in obese women / M. M. El-Eshmawy [et al.] // *BMC Womens Health.* – 2011. – Vol. 11, № 1. – P. 1.

196. Enzymatically produced pulmonary emphysema: a preliminary report / P. Gross [et al.] // *J. Occup. Med.* – 1964. – Vol. 6. – P. 481–484.

197. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants / D. Sweet [et al.] // *Neonatology.* – 2010. – Vol. 97. – P. 402–417.

198. Evaluation of various compounds to inhibit activity of matrix metalloproteinases in the tear film of horses with ulcerative keratitis / F. J. Ollivier [et al.] // *Am. J. Vet. Res.* – 2003. – № 64 (9). – P. 1081–1087.

199. Evidence for crucial role of neutrophil-derived serine proteases in the inactivation of interleukin-6 at sites of inflammation / U. Bank [et al.] // FEBS Lett. – 1999. – Vol. 461. – P. 235–240.

200. Fischer, J. Diagnostic potential of neutrophil elastase inhibitor complex in the routine care of critically ill newborn infants / J. Fischer, A. Brunner, M. Janousek // Eur J Pediatr. – 2000. – Vol. 159, № 9. – P. 659–662.

201. Gardiner, P. J. Neutrophil elastase inhibitors / P. J. Gardiner // Eur. Respir. Rev. – 2002. – Vol. 12. – P. 373–374.

202. Gettins, P. G. Serpin structure, mechanism, and function / P. G. Gettins // Chem. Rev. – 2002. – Vol. 102, № 12. – P. 4751–4804.

203. Gibson, P. G. Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate / P. G. Gibson, R. L. Henry, P. Thomas // Eur. Respir. J. – 2000. – № 16. – P. 1008–1015.

204. Gooptu, B. Mechanisms of emphysema in α 1-antitrypsin deficiency: molecular and cellular insights / B. Gooptu, U. I. Ekeowa, D. A. Lomas // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 34, № 2. – P. 475–488.

205. Greenough, A. Bronchopulmonary dysplasia: current models and concepts / A. Greenough, S. Kotecha, E. Vrijlandt // Eur. Respir. Monogr. – 2006. – Vol. 37. – P. 217–233.

206. He, S. H. Inhibition of tryptase and chymase induced nucleated cell infiltration by proteinase inhibitors / S. H. He, H. Q. Chen, J. Zheng // Acta. Pharmacol. Sin. – 2004. – № 25 (12). – P. 1677–1684.

207. Hiemstra, P. S. Novel roles of protease inhibitors in infection and inflammation / P. S. Hiemstra // Biochem. Soc. Trans. – 2002. – Vol. 30, № 2. – P. 116–120.

208. High-resolution CT of the chest in children and young adults who were born prematurely: finding in a population-based study / S. M. Aukland [et al.] // Am. J. Roentgen. – 2006. – Vol. 187. – P. 1012–1018.

209. Human clade B serpins (ov-serpins) belong to a cohort of evolutionarily dispersed intracellular proteinase inhibitor clades that protect cells from promiscuous proteolysis / G. A. Silverman [et al.] // Cell Mol. Life Sci. – 2004. – Vol. 61, № 3. – P. 301–325.

210. Increased levels of elastase and alpha1-antitrypsin in sputum of asthmatic patients / A. M. Vignola [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1998. – Vol. 157, № 2. – P. 11–19.

211. Inhibition of human leukocyte elastase bound to elastin: relative ineffectiveness and two mechanisms of inhibitory activity / H. M. Morrison [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2000. – Vol. 2. – P. 263–269.

212. Inhibition of Neutrophil Elastase by {alpha}1-Protease Inhibitor at the Surface of Human Polymorphonuclear Neutrophils / B. Korkmaz [et al.] // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 175, № 5. – P. 3329–3338.

213. Khan, H. Alpha-1 antitrypsin deficiency in emphysema / H. Khan, K. Salman, S. Ahmed // *J. Assoc. Physicians. India.* – 2002. – Vol. 50. – P. 579–582.

214. Khokha, R. Metalloproteinases and their natural inhibitors in inflammation and immunity / R. Khokha, A. Murthy, A. Weiss // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 13, № 9. – P. 649–665.

215. Kilroe-Smith, T. A. Elastase binding capacity of alpha 2-macroglobulin in plasma of patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease, without alpha 1-protease inhibitor deficiency / T. A. Kilroe-Smith, R. J. Dowdeswell, M. C. Gaillard // *Clin Chim Acta.* – 1989. – Vol. 185, № 2. – P. 81–90.

216. Kushner, I. The phenomenon of the acute phase response / I. Kushner // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1982. – Vol. 389. – P. 39–48.

217. Laurell, C. B. The electrophoretic alpha1-globulin pattern of serum in alpha1-antitrypsin deficiency / C. B. Laurell, S. Eriksson // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1963. – Vol. 15. – P. 132–140.

218. Leukemia in severe congenital neutropenia: defective proteolysis suggests new pathways to malignancy and opportunities for therapy / A. M. Horwitz [et al.] // *J. Cancer Invest.* – 2003. – Vol. 21, № 4. – P. 579–587.

219. Li, W. Polyubiquitin chains: functions, structures, and mechanisms / W. Li, Y. Ye // *Cell Mol. Life Sci.* – 2008. – Vol. 65, № 15. – P. 2397–2406.

220. Lindstedt, K. A. Proteolysis of the Pericellular Matrix. A Novel Element Determining Cell Survival and Death in the Pathogenesis of Plaque Erosion and Rupture / K. A. Lindstedt,

M. J. Leskinen, P. T. Kovanen // *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 1350–1358.

221. Linkage of neutrophil serine proteases and decreased surfactant protein-A (SP-A) levels in inflammatory lung disease / F. Rubio [et al.] // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59. – P. 318–323.

222. Liu, J. Pulmonary fibroblasts / J. Liu, C. Rich, J. Buczek-Thomas // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2003. – Vol. 285, № 5. – P. 1106–1115.

223. Lomas, D. A. The selective advantage of α 1-antitrypsin deficiency / D. A. Lomas // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173. – P. 1072–1077.

224. Mahut, B. Chest computed tomography findings in bronchopulmonary dysplasia and correlation with lung function / B. Mahut, J. De Blic, S. Emond // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal Edu.* – 2007. – Vol. 92 (6). – P. 459–464.

225. Malanicheva, T. G. Prevalence and risk factors of gastroduodenal and biliary system diseases in infants and preschool children / T. G. Malanicheva, N. V. Ziatdinova, S. N. Denisova. – 2013. Vol. 8. – P. 77–80. PMID: 24933954

226. Mercer, R. Structural changes in elastic fibers after pancreatic elastase administration in hamsters / R. Mercer, J. D. Crapo // *J. Appl. Physiol.* – 1992. – Vol. 72. – P. 1473–1479.

227. Mice lacking neutrophil elastase reveal impaired host defense against gram negative bacterial sepsis / A. A. Belaaouaj [et al.] // *Nat. Med.* – 2008. – Vol. 4. – P. 615–618.

228. Midha, N. K. Laboratory tests in critical care / N. K. Midha, C. W. Stratton // *Critical Care Clinics.* – 1998. – Vol. 14, № 1. – P. 1–17.

229. Moore, R. A. Concepts and principles of evidence-based laboratory medicine / R. A. Moore // *Am. Clin. Lab.* – 1999. – Vol. 18, № 1. – P. 24–25.

230. MR889, a neutrophil elastase inhibitor, in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial / M. Luisetti [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1996. – Vol. 9. – P. 1482–1486.

231. Much to know about proteolysis: intricate proteolytic machineries compromise essential cellular functions / G. Marfany [et al.], // *Biochem. Soc. Trans.* – 2008. – Vol. 36, № 5. – P. 781–785.

232. Muszyńska, A. Hereditary angioedema – pathophysiology, genetics, symptoms / A. Miszynska, E. Janocha, A. M. Fal // *Pol. Merkur. Lekarski.* – 2008. – Vol. 25, № 145. – P. 90–93.
233. Nonallergic angioedema: role of bradykinin / M. Bas [et al.] // *Allergy.* – 2007. – Vol. 62, № 8. – P. 842–856.
234. Northway, W. H. Observations of bronchopulmonary dysplasia / W. H. Northway // *Pediatr.* – 1979. – Vol. 95. – P. 819.
235. O'Brien, J. J. Human models of endotoxemia and recombinant human activated protein C / J. J. O'Brien, E. Abraham // *Crit. Care. Med.* – 2004. – № 32. – P. 202–208.
236. Paczek, L. Trypsin, elastase, plasmin and MMP-9 activity in the serum during the human ageing process / L. Paczek, W. Michalska, I. Bartłomiejczyk // *Age. Ageing.* – 2008. – Vol. 37, № 3. – P. 318–323.
237. Pengo, V. New trends in anticoagulant treatments / V. Pengo // *Lupus.* – 2005. – Vol. 14, № 9. – P. 789–793.
238. Peters, J. M. The anaphase-promoting complex: proteolysis in mitosis and beyond / J. M. Peters // *J. Mol. Cell. Molecular Cell.* – Vol. 9, № 5. – P. 931–943.
239. Polańska, B. Plasma elastase alpha 1-proteinase inhibitor complex in children with bronchitis / B. Polańska, A. Jankowski // *Pediatr Pol.* – 2006. – Vol. 71, № 9. – P. 65–69.
240. Protease-antiprotease imbalance in the lungs of children with cystic fibrosis / P. Birrer [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1994. – Vol. 150, № 1. – P. 3–13/
241. Proteolysis of monocyte CD14 by human leukocyte elastase inhibits lipopolysaccharide-mediated cell activation / K. LeBarillec [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol. 103. – P. 1039–1046.
242. Proteolytic cleavage of ICAM-1 by human neutrophil elastase / B. Champagne [et al.] // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 161. – P. 6398–6405.
243. Puente, X. S. Genomic Analysis of Rat Proteases and Protease Inhibitors / X. S. Puente, C. A. Lopez-Otin // *Genome Res.* 2004. – Vol. 14. – P. 609–622.
244. Rainger, G. E. Adhesion-dependent release of elastase from human neutrophils in a novel, flow-based model: specificity of different chemotactic agents / G. E. Rainger, A. F. Rowley, G. B. Nash // *Blood.* – 2008. – Vol. 92. – P. 4819–4827.

245. Relation of serum elastase activity to ultrasonographically assessed carotid artery wall lesions and cardiovascular risk factors / L. Bizbiz [et al.] // *Atherosclerosis*. – 1996 – Vol. 120, № 12. – P. 47–55.

246. Relationship between proteases / antiproteases system in induced sputum and spirometry testing in patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Sanzharovskaya [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28, № 50. – P. 634.

247. Release of interleukin-8, interleukin-6, and colony-stimulating factors by upper airway epithelial cells: implications for cystic fibrosis / M. Bedard [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2003. – Vol. 9. – P. 455–462.

248. Rice, W. G. Regulation of proteolysis at the neutrophil-substrate interface by secretory leuko-protease inhibitor / W. G. Rice, S. J. Weiss // *Science*. – 1990. – Vol. 249. – P. 178–181.

249. Sallenave, J. M. Purification and characterization of elastase-specific inhibitor / J. M. Sallenave, A. P. Ryle // *Biol. Chem. Hoppe. Seyler*. – 1991. – Vol. 372, № 1. – P. 13–21

250. Salvesen, G. S. Caspase mechanisms / G. S. Salvesen, S. J. Riedl // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2008 – Vol. 615. – P. 13–23.

251. Saunders, W. B. MMP-1 activation by serine proteases and MMP-10 induces human capillary tubular network collapse and regression in 3D collagen matrices / W. B. Saunders, K. J. Bayless, G. E. Davis // *J. Cell Sci.* – 2005. – Vol. 118, № 10. – P. 2325–2340.

252. Seiki, M. Roles of pericellular proteolysis by membrane type-1 matrix metalloproteinase in cancer invasion and angiogenesis / M. Seiki, I. Yana // *Cancer Sci.* – 2003 – Vol. 94, № 7. – P. 569–574.

253. Serum elastase activity, serum elastase inhibitors, and occurrence of carotid atherosclerotic plaques: the Etude sur le Vieillissement Arteriel (EVA) study / M. Zureik [et al.] // *Circulation*. – 2002 Jun. – Vol. 105, № 22. – P. 2638–2645.

254. Shapiro S.D. Proteinases in chronic obstructive pulmonary disease // *Biochem. Soc. Trans.* – 2002. – Vol. 30, № 2. – P. 98–102.

255. Shapiro, S. D. Proteinases in chronic obstructive pulmonary disease / S. D. Shapiro // *Biochem. Soc. Trans.* – 2002. – № 30 (2). – P. 98–102

256. Specific protease deficiency in polymorphonuclear leukocyte of Chediak-Higashi syndrome and beige mice / J. D. Vassalli [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2009. – Vol. 147. – P. 1285–1290

257. Speer, C. Inflammatory mechanisms in neonatal chronic lung disease / C. Speer // *Eur J Pediatr.* – 1999. – Vol. 158, № 1. – P. 18–22.

258. Sputum biomarkers of inflammation and lung function decline in children with cystic fibrosis / S. D. Sagel [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2012. – Vol. 186, № 9. – P. 97–110.

259. Stiskal, J. Reducing neutrophil elastase-induced lung injury / J. Stiskal, K. O'Brien, E. Kelly // *Can Respir J.* – 1999. – Vol. 6, № 2. – P. 138–140.

260. Surfactant replacement therapy in preterm infants: A European survey / A. H. van de Kaam [et al.] // *Neonatology.* – 2011. – Vol. 100. – P. 71–77.

261. Sveger, T. Proteolytic activity in respiratory distress syndrome / T. Sveger, K. Ohlsson, S. Polberger // *Acta Paediatr.* – 2002. – Vol. 91, № 9. – P. 4–7.

262. Sweet, D. Airway remodelling in chronic lung disease of prematurity / D. Sweet, H. Halliday, J. Warner // *Pediatr Respir Rev.* – 2002. – Vol. 3, № 2. – P. 140–146.

263. Tanaka, K. The proteasome: overview of structure and functions / K. Tanaka // *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* – 2009. – Vol. 85, № 1. – P. 12–36

264. Tavill, A. S. The protein secretory activities of the liver / A. S. Tavill, C. P. Swain // *Sci. Basic Gastroenterol.* – Edinburg, 1979. – P. 249–287.

265. The kallikrein-kinin system: current and future pharmacological targets / M. E. Moreau [et al.] // *J. Pharmacol. Sci.* – 2005. – Vol. 99, № 1. – P. 6–38.

266. The renin-angiotensin system and diabetes: an update / A. Jr. Ribeiro-Oliveira [et al.] // *Vasc. Health. Risk Manag.* – 2008. – Vol. 4, № 4. – P. 787–803.

267. The selective advantage of α 1-antitrypsin deficiency / B. Polańska [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173. – P. 1072–1077.

268. The Serpins Are an Expanding Superfamily of Structurally Similar but Functionally Diverse Proteins / G. A. Silverman [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, № 36. – P. 33293–33296.

269. Thomas, W. Universitäts-Kinderklinik Würzburg. Bronchopulmonale Dysplasie Frühgeborener Epidemiologie, Pathogenese und Therapie / W. Thomas, C. O. Speer // *Monatsschrift Kinderheilkd.* – 2005. – Vol. 153. – P. 211–219.

270. Thompson, A. B. Correlation with clinical parameters / A. B. Thompson, D. Daughton, R. A. Robbins // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1989. – № 140. – P. 1527–1537.

271. Three human elastase-like genes coordinately expressed in the myelomonocyte lineage are organized as a single genetic locus on 19pter / M. Zimmer [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1992. – Vol. 89. – P. 8215–8219.

272. Trends in cerebral palsy among infants of very low birth-weight (< 1500 g) or born prematurely (< 32 weeks) in 16 European centres: a data base study / M. J. Platt [et al.] // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369. – P. 43–50.

273. Uğraş, M. Helicobacter pylori infection and peptic ulcer in eastern Turkish children: is it more common than known? / M. Uğraş, E. Pehlivanoglu. – 2011. – Vol. 53, № 6. – P. 632–637. PMID: 22389985

274. Umeki, S. Elastase/anti-elastase systems in pulmonary diseases / S. Umeki, Y. Niki, R. Soejima // *Am J Med Sci.* – 1988. – Vol. 296, №2. – P. 103–109.

275. Urban, S. Core principles of intramembrane proteolysis: comparison of rhomboid and site-2 family proteases / S. Urban, Y. Shi // *Curr. Opin. Struct. Biol.* – 2008. – Vol. 18, № 4. – P. 432–441.

276. Vignola, A.M. Increased levels of elastase and α 1-antitrypsin in sputum of asthmatic patients / A.M. Vignola, A. Bonanno, A. Mizabella // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 157. – P. 505–511.

277. Vine, N. Metalloproteinases in degenerative aortic disease / N. Vine, J. T. Powell // *Clin. Sci. (Lond.)*. – 1999. – Vol. 81, № 2. – P. 233–239.

278. Wassell, J. Haptoglobin: function and polymorphism / J. Wassell // *Clin. Lab.* – 2000. – Vol. 46. – P. 547–552.

279. Wiedow, O. Elafin is a potent inhibitor of proteinase-3 / O. Wiedow, J. Luademann, B. Utecht // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1991. – Vol. 174, № 1. – P. 6–10.

280. Wojsyk-Banaszak, I. Reliability of polymorphonuclear elastase for the diagnosis of neonatal sepsis / I. Wojsyk-Banaszak, J. Szczapa // *Przegl Lek.* – 2002. – Vol. 59, № 1. – P. 43–45.

281. Ying, Q. L. Kinetics of the inhibition of human leukocyte elastase by elafin, a 6-kilodalton elastase specific inhibitor from human skin / Q. L. Ying, S. R. Simon. // *Biochemistry.* – 1993. – Vol. 32, № 7. – P. 1866–1874

282. Zeidler, C. Congenital neutropenias / C. Zeidler, B. Schwinger, K. Welte // *Rev. Clin. Exp. Hematol.* – 2003. – № 7 (1). – P. 72–83.

283. Анамнестические аспекты формирования неконтролируемого течения атопической бронхиальной астмы у детей / О. С. Тютина [и др.] // *Актуальные проблемы медицины : мат. 16-й межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием.* – Абакан, 2013. – С. 147–52.

284. Картелишев, А. В. Вопросы ранней диагностики предрасположенности детей к конституционально-экзогенному ожирению / А. В. Картелишев // *Педиатрия.* – 2006. – № 4. – С. 3–8.

285. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma / A. E. Dixon [et al.] // *Proceedings of the American Thoracic Society.* – 2010. – Vol. 7, № 5. – P. 325–335.

286. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation / A. E. Dixon [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2011. – Vol. 128, № 3. – P. 508–515.

287. Comparative effect of body mass index on response to asthma controller therapy / E. R. Sutherland [et al.] // *Allergy and Asthma Proceedings.* – 2010. – Vol. 31, № 1. – P. 20–25.

288. Sood, A. Adiponectin, Leptin, and Resistin in Asthma / A. Sood, S. A. Shore // *Basic Mechanisms through Population Studies Journal of Allergy.* – 2013. – Article ID 785835. – P. 15.

289. Содержание лептина в плазме крови при бронхиальной астме / В. Н. Минеев [и др.] // *Клиническая медицина.* – 2009. – № 7. – С. 15–14.

290. Wenzel, S. E. Severe asthma in adults / S. E. Wenzel

- // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 172 (2). – P. 149–160.
291. Procaccini, C. L. Leptin as an immunomodulator / C. L. Procaccini, E. Jirillo, G. Matarese // *Mol Aspects Med.* – 2012. – № 33 (1). – P. 35–45.
292. Leptin augments alveolar macrophage leukotriene synthesis by increasing phospholipase activity and enhancing group IVC iPLA2 (cPLA2 gamma) protein expression / P. Mancuso [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2004. – Vol. 287. – P. 497–502.
293. Matarese, G. Leptin in immunology / G. Matarese, S. Moschos, C. S. Mantzoros // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174. – P. 3137–3142.
294. La Cava, A. The weight of leptin in immunity / A. La Cava, G. Matarese // *Nature Reviews Immunology.* – 2004. – № 4 (5). – P. 371–437.
295. Weiss, S. T. Obesity: insight into the origins of asthma / S. T. Weiss // *Nat Immunol.* – 2005. – № 6 (6). – P. 537–539.
296. Asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and Type 2 Diabetes in the Women's Health Study / Y. Song [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2010. – № 90 (3). – P. 365–437.
297. Chavey, C. CXCL5 drives obesity to diabetes, and further / C. Chavey, L. Fajas // *AGING.* – 2009. – Vol. 1, № 7. – P. 3–10.
298. Periyalil, H. A. Immunometabolism in Obese Asthmatics: Are We There Yet? / H. A. Periyalil, P. G. Gibson, L. G. Wood // *Nutrients.* – 2013. – №5. – P. 3506–3530.
299. Шварц, В. Жировая ткань как орган иммунной системы / В. Шварц // *Цитокины и воспаление.* – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 3–10.
300. Шварц, В. Воспаление жировой ткани (часть 7). Немедикаментозное лечение / В. Шварц // *Проблемы эндокринологии.* – 2012. – №2. – С. 62–70.
301. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma / A. ten Brinke [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 744–748.
302. Effect of obesity on airway inflammation: a cross-sectional analysis of body mass index and sputum cell counts / D.C. Todd, [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy.* – 2007. – Vol. 37, № 7. – P. 1049–1054/

303. Диагностическая ценность исследования перекисного окисления белков, липидов и антиоксидантной защиты организма при бронхиальной астме в динамике / О. В. Лаврентьева [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 4. – С. 44–45.

304. Пасиешвили, Т. М. Липидный и цитокиновый спектр крови у больных с бронхиальной астмой и ожирением / Т. М. Пасиешвили // Вісник ХНУ ім. В. Н. Каразіна, серія «Медицина». – 2012. – Вип. 24, № 1024. – С. 38–41.

305. Содержание лептина в плазме крови при бронхиальной астме / В. Н. Минеев [и др.] // Клин. мед. – 2009. – № 7. – С. 33–37.

306. Circulating IL-6 concentrations and abdominal adipocyte isoproterenol-stimulated lipolysis in women / A. Morisset [et al.] // Obesity. – 2008. – Vol. 16. – P. 1487–1492.

307. Modification of low-density lipoprotein by myeloperoxidase-derived oxidants and reagent hypochlorous acid / E. Malle [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2006. – Vol. 1761 (4). – P. 392–415.

308. Pattison, D. I. Reactions of myeloperoxidase-derived oxidants with biological substrates: gaining chemical insight into human inflammatory diseases / D. I. Pattison, M. J. Davies // Cur. Med. Chem. – 2006. – № 13 (27). – P. 3271–3290.

309. Klebanoff, S. J. Myeloperoxidase: friend and foe / S. J. Klebanoff // J. Leukoc. Biol. – 2005. – № 77 (5). – P. 598–625.

310. Активность нейтрофильной эластазы сыворотки крови у больных атопической бронхиальной астмой / Д. С. Фомина [и др.] // Пульмонология. – 2010. – № 2. – С. 82–86.

Репозиторий ГРГМУ

Репозиторий ГРГМУ

Научное издание

Парамонова Нэлла Сергеевна
Гурина Людмила Николаевна
Волкова Оксана Александровна и др.

**СОСТОЯНИЕ ЭЛАСТАЗА-ИНГИБИТОРНОЙ
СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ В НОРМЕ И
ПРИ ОТДЕЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ
СОСТОЯНИЯХ**

Монография

Под редакцией профессора Н. С. Парамоновой

Ответственный за выпуск С. Б. Вольф

Компьютерная верстка С. В. Петрушиной
Корректурa Н. С. Парамонова

Подписано в печать 25.10.2017.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman. Ризография.
Усл. печ. л. 7,67. Уч.-изд. л. 6,32. Тираж 100 экз. Заказ 206.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013. Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.