

ОСОБЕННОСТИ КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ И ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Желев В.А., Погудина А.С., Горев В.В.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Протеолитические системы плазмы крови и ткани участвуют в процессах адаптации, защиты организма, а также в развитии патологических реакций. Под наблюдением находился 201 новорожденный различной степени гестации с гипоксическим поражением ЦНС. Исследована активность калликреина, калликреиногена, у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией. Выявлено повышение активности калликреин-кининовой системы во всех группах наблюдения, что может быть использовано для прогнозирования течения заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: калликреин, калликреиноген, недоношенные новорожденные, гипоксическое поражение центральной нервной системы.

Введение

Гипоксия признается основным этиологическим фактором перинатальной патологии нервной системы и, в частности, цереброваскулярных нарушений, приводящих к возникновению геморрагических и ишемических повреждений центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных детей. По данным различных авторов [1–4], перинатальные поражения ЦНС составляют более 60% всех заболеваний нервной системы в детском возрасте.

Определенный интерес в связи с этим представляет изучение влияния на мозговой кровоток повреждения и (или) активации эндотелия как органа, обеспечивающего гемоваскулярный гемостаз. Эндотелий играет ключевую роль в контроле сосудистого тонуса, обеспечивая тонкую регуляцию просвета сосуда в зависимости от скорости кровотока и кровяного давления на сосудистую стенку, метаболических потребностей участка ткани, снабжаемого данным сосудом и т.д. [5–7]. Непосредственное влияние на развитие дисфункции эндотелия оказывают протеолитические системы, регулирующие течение транспортируемой жидкости и адаптивные изменения мышечного тонуса сосудов. Одной из таких систем является калликреин-

кининовая система (ККС). Активация кининов, пролонгирование их действия способствуют повышению проницаемости мозговых сосудов, вязкости крови, замедлению кровотока, развитию церебральной гипоперфузии [8–10].

Однако до настоящего времени практически отсутствуют сведения о характере изменений вазоактивных систем у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы в зависимости от характера морфологических изменений головного мозга, состояния церебральной гемодинамики и сроков гестации при рождении. Вместе с тем полученные данные могли бы быть использованы как показатели тяжести повреждения ЦНС и неврологического прогноза.

Материал и методы

Под наблюдением находился 201 новорожденный ребенок различного срока гестации с гипоксическим поражением ЦНС. Диагноз гипоксического поражения ЦНС устанавливался согласно классификации перинатальных поражений нервной системы у новорожденных [11]. Забор крови для изучения показателей производился на 5–7-й день жизни и в возрасте 1, 6 и 12 мес жизни из локтевой вены в объеме 3 мл.

С учетом критериев включения и исключения были сформированы группы исследования (табл. 1). Критериями для включения детей в основную группу

✉ Погудина Анна Сергеевна, тел. 8-952-809-3892; e-mail: aspogudina@vtomske.ru

и группы сравнения являлись: течение беременности у матерей без обострения хронических очагов инфекции; отсутствие во время беременности клинических и лабораторных данных, свидетельствующих о течении инфекционного процесса (сифилис, ЦМВИ, токсоплазмоз, хламидиоз, герпес); отсутствие генетической патологии (болезнь Дауна, Паттау и др.); отсутствие врожденных пороков развития ЦНС по данным клинического осмотра и инструментальных методов обследования (микроцефалия, врожденная гидроцефалия, синдрома Денди Уокера, Арнольда–Киари и др.); отсутствие клинических и лабораторных признаков TORCH – синдрома у новорожденных и детей раннего возраста; отрицательные показатели неспецифических признаков воспаления в общем анализе крови (лейкоцитоз, сдвиги формулы, увеличение СОЭ) и биохимических показателей (СРБ, тимоловая проба, щелочная фосфатаза, АСТ, АЛТ); отсутствие клинических признаков местной гнойно-воспалительной патологии; отсутствие признаков вениткулита по данным НСГ. Критерии исключения: обострение хронических инфекций во время течения беременности; – клинические и лабораторные признаки инфекционного процесса у новорожденных в неонатальный период. Для оценки двигательных, речевых и психических функций детей в возрасте 1, 6 и 12 мес использовали метод Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой.

Т а б л и ц а 1

Распределение детей по группам в зависимости от срока гестации и характера поражения центральной нервной системы				
Группа	Группа наблюдения в зависимости от срока гестации	Нозологические формы поражения ЦНС, абс. (%)		Количество детей
		Ишемические	Геморрагические	
I	Недоношенные новорожденные I степени	19 (51,4)	18 (48,6)	37
II	Недоношенные новорожденные II степени	12 (31,5)	26 (68,5)	38
III	Недоношенные новорожденные III–IV степени	13 (30,9)	29 (69,1)	42
IV	Доношенные новорожденные	50 (74,6)	17 (25,4)	67
V	Новорожденные группы контроля	–	–	17
<i>Итого</i>		–	–	201

Ультразвуковое сканирование головного мозга детей, включающее чрезрешечную эхоэнцефалографию и доплерографическое исследование церебральных сосудов, проводилось в динамике 1-го месяца жизни с использованием ультразвукового аппарата Aloka SSD-5000 (Япония). Определение активности калликрейна и калликрейногена плазмы крови пробирковым методом (Пасхина Т.С., 1974). Содержание

эндотелина-1 определялось иммуноферментным методом (Biomedica).

Полученные фактические результаты вносились в компьютерную базу данных, где проводилась их последующая статистическая обработка с применением специальных программ (Statistica 6.0, Microsoft Excel-2007).

Для количественных показателей рассчитывалось среднее значение *M* и стандартная ошибка среднего *m*. Для сравнения значений показателей в двух группах были использованы методы параметрической и непараметрической статистики: *t*-критерий Стьюдента для нормально распределенных показателей и *U*-критерий Манна–Уитни для остальных. Проверка на нормальность проводилась по критерию согласия Колмогорова–Смирнова с поправкой Шапиро–Уилкса. Для сравнения показателей в нескольких группах использовался однофакторный дисперсионный анализ. Множественные сравнения проводились по критерию Ньюмена–Кейлса. Оценка динамики показателей проводилась по параметрическому *t*-критерию Стьюдента для зависимых выборок и непараметрическому критерию Вилкоксона. Анализ зависимости признаков проводился с помощью расчета и оценки значимости коэффициентов корреляции: параметрического – Пирсона, непараметрического – Спирмена. При построении статистической модели был использован один из методов анализа многомерных данных – дискриминантный анализ.

Результаты и обсуждение

При изучении нервно-психического развития новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС на протяжении первого года жизни методом количественной оценки по Л.Т. Журба (табл. 2) с учетом скорригированного возраста было выявлено снижение показателей количественной оценки двигательных, речевых и психических функций во всех группах наблюдения ($p < 0,001$).

Наиболее выраженное снижение показателей наблюдалось у детей с тяжелой степенью поражения центральной нервной системы ($p < 0,001$). При этом в группе глубоко недоношенных новорожденных эти значения были самыми низкими и составляли ($25,0 \pm 0,65$) балла, что свидетельствует о длительно сохраняющейся задержке нервно-психического развития у детей данной группы.

Анализ последствия гипоксического поражения ЦНС в изучаемых группах показал полную клиническую компенсацию неврологических синдромов в половине случаев у доношенных новорожденных и недоношенных детей первой и второй групп наблюде-

ния. В группе глубоконедоношенных новорожденных аналогичные результаты были выявлены лишь у 27% ($p < 0,001$) детей.

Таблица 2

Количественная оценка нервно-психического развития новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС на первом году жизни, балл ($M \pm m$)					
Степень поражения ЦНС	I группа (37 детей)	II группа (38 детей)	III группа (42 ребенка)	IV группа (67 детей)	Группа контроля
Тяжелая Средняя	27,0 ± 0,29**	26,0 ± 0,24**	1-й мес жизни 26,0 ± 0,27**	26,0 ± 0,46**	28,0 ± 0,27
	27,0 ± 0,37*	27,0 ± 0,23*	–	27,0 ± 0,18*	
Тяжелая Средняя	27,0 ± 0,62**	27,0 ± 0,31**	6 мес жизни 26,0 ± 0,46**	26,0 ± 1,04**	29,0 ± 0,18
	28,0 ± 0,31	27,0 ± 0,38	–	27,0 ± 0,28	
Тяжелая Средняя	25,0 ± 1,12**	26,0 ± 0,73**	12 мес жизни 25,0 ± 0,65**	26,0 ± 1,03**	29,0 ± 0,24
	27,0 ± 0,53	28,0 ± 0,38	–	28,0 ± 0,37	

Примечание. Достоверность различий с группой контроля: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Самая высокая частота тяжелых органических поражений ЦНС наблюдалась у недоношенных новорожденных сроком гестации менее 32 нед с тяжелой гипоксической энцефалопатией при рождении. В данной группе отмечалась наиболее высокая частота встречаемости задержки моторного развития – 42%, а у 12% детей развился детский церебральный паралич.

Результаты ультразвукового исследования интракраниального кровотока у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС в конце раннего неонатального периода выявили снижение систолической и диастолической скорости кровотока в передней и базилярной мозговых артериях. Одновременно с этим наблюдалось снижение скорости кровотока по вене Галена. Самые низкие показатели скоростей кровотока отмечались у недоношенных новорожденных сроком гестации менее 32 нед, и были ниже контрольных значений в 2,0 и 1,7 раза ($p < 0,05$) соответственно.

В возрасте 1 мес во всех группах детей с гипоксическим поражением ЦНС происходило постепенное увеличение скоростей кровотока по сравнению с ранним неонатальным периодом. Однако в группах недоношенных новорожденных сохранялись достоверно более низкие значения изучаемых показателей интракраниального кровотока по сравнению с доношенными

ми новорожденными с гипоксической энцефалопатией и группой контроля (табл. 3).

Была отмечена прямая корреляция между скоростью систолического кровотока, индекса резистентности ($r = 0,33$; $p < 0,05$) в ранний неонатальный период и оценкой нервно-психического развития по шкале Л.Т. Журбы в возрасте 1 мес и года.

Адекватность церебральной перфузии определяется состоянием системной гемодинамики и сосудистым тонусом.

Результаты исследования показали, что у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы во всех группах наблюдения отмечалась выраженная активация компонентов калликреин-кининовой системы по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) на протяжении всего неонатального периода, что сопровождалось повышением активности калликреина и его предшественника в 1,8 раза и более.

Данные изменения могут способствовать чрезмерной генерации брадикинина и приводить к снижению сосудистого тонуса, увеличению проницаемости сосудистой стенки, замедлению кровотока, развитию спазма артериовенозных анастомозов и дисфункции церебральной микроциркуляции [9], на что указывали прямые корреляционные взаимосвязи между активностью

Таблица 3

Показатели церебрального кровотока у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы в возрасте 1 мес ($M \pm m$)						
Показатель		Группа контроля	I группа (37 детей)	II группа (38 детей)	III группа (42 ребенка)	IV группа (67 детей)
Левая передняя мозговая артерия	V_{max} , см/с	52,89 ± 0,76	34,93 ± 2,03**	37,22 ± 1,62**	31,23 ± 1,30***	45,36 ± 1,90*
	V_{min} , см/с	13,23 ± 0,21	9,11 ± 0,38**	9,41 ± 0,53*	7,83 ± 0,56***	12,67 ± 0,72
	ИР	0,749 ± 0,002	0,729 ± 0,020	0,744 ± 0,013	0,743 ± 0,013	0,718 ± 0,012
Правая передняя мозговая артерия	V_{max} , см/с	51,68 ± 0,90	35,55 ± 2,10***	37,61 ± 1,86***	33,39 ± 1,44***	45,29 ± 1,66*
	V_{min} , см/с	12,95 ± 0,28	9,03 ± 0,34*	9,32 ± 0,53*	7,47 ± 0,42***	12,23 ± 0,64
	ИР	0,749 ± 0,004	0,736 ± 0,010	0,750 ± 0,009	0,775 ± 0,009	0,723 ± 0,013

Базиллярная артерия	V_{\max} , см/с	62,89 ± 1,29	47,45 ± 2,73**	49,02 ± 1,41**	46,79 ± 2,23**	60,31 ± 1,60
	V_{\min} , см/с	15,69 ± 0,51	9,33 ± 0,65***	10,13 ± 0,56**	8,98 ± 0,63***	15,07 ± 1,02
	ИР	0,751 ± 0,004	0,794 ± 0,020*	0,790 ± 0,011*	0,803 ± 0,011*	0,748 ± 0,018
Вена Галена, см/с		13,68 ± 0,37	9,37 ± 0,49*	9,29 ± 0,41*	8,59 ± 0,32*	10,75 ± 0,49

Примечание. Достоверность различий с группой контроля: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

этих ферментов и выраженностью перивентрикулярного отека ($r = 0,50$; $r = 0,47$; $p < 0,05$).

К концу неонатального периода во всех группах новорожденных наблюдалось снижение активности ферментов ККС, но их показатели оставались при этом выше по сравнению со здоровыми новорожденными ($p < 0,01$). При воздействии гипоксии на эндотелий сосудов происходит изменение эндокринной активности эндотелия в сторону повышенного образования вазоконстрикторов и прокоагулянтов [12]. Результаты исследований показали, что уровень эндотелина-1 в ранний неонатальный период во всех группах наблюдения превышал в 4,4 раза ($p < 0,05$) показатели здоровых новорожденных. При этом отмечалась положительная ассоциация активности Э-1 от степени тяжести поражения ЦНС ($r = 0,45$; $p = 0,0059$).

В возрасте 1 мес показатели концентрации Э-1 сохранялись достоверно высокими только в группе глуконедоношенных новорожденных. Высокие концентрации Э-1 у новорожденных с гипоксической энцефалопатией в неонатальный период ассоциировались с неблагоприятными неврологическими исходами к концу первого года жизни. Получены положительные ассоциации между содержанием Э-1 в месячном возрасте и снижением количественной оценки двигательных, речевых и психических функций по Л.Т. Журбе в возрасте 1 года ($r = 0,45$; $p = 0,0131$) и инвалидизацией ($r = 0,37$; $p = 0,0241$).

Сохраняющаяся эндотелиальная дисфункция у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС, сопровождается высокими показателями эндотелина-1 на протяжении неонатального периода. Данные изменения вазорегулирующих систем отражают один из важнейших механизмов развития гипоксических поражений головного мозга у новорожденных детей, которые приводят к нарушению мозгового кровотока и, как следствие, развитию ишемических или геморрагических поражений головного мозга, степень выраженности которых определяет дальнейший прогноз нервно-психического развития ребенка.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлено, что недоношенные новорожденные сроком гестации менее 32 нед с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС в течение 1-го года жизни имеют выраженное снижение двигательных, речевых,

психических функций, которые реализуются в виде детского церебрального паралича, и задержку моторного развития в 12 и 42% случаев соответственно.

Кроме того, для новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС характерно снижение скорости кровотока в магистральных артериях сосудов головного мозга и венозного оттока. Степень выраженности нарушений кровотока определяется сроком гестации и находится в корреляционной зависимости с тяжестью последствий неврологических нарушений.

Отмечено, что при гипоксическом поражении ЦНС наблюдается избыточная активность (в 1,8 раза) калликреин-кининовой системы.

Также выявлено, что эндотелиальная дисфункция при гипоксической энцефалопатии новорожденных характеризуется высокими показателями эндотелина-1, уровень которой определяет состояние мозгового кровотока.

Литература

1. Антонов А.Г., Бурхова А., Байбарина Е.Н. Пери- и интравентрикулярные кровоизлияния у новорожденных, профилактика их возникновения и прогрессирования // Педиатрия. 2008. № 5. С. 39–42.
2. Веремеенко К.Н. Протеолитические ферменты и их ингибиторы. Новые области применения в клинике // Врач. дело. 2004. № 1. С. 8–13.
3. Володин Н.Н., Медведев М.И., Суворова Н.Д. Отдаленные наблюдения у детей с неонатальными судорогами // Рос. вестн. перинат. и педиатрии. 2002. № 2. С. 13–16.
4. Володин Н.Н., Петрухин А.С. Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных: методические рекомендации. М., 1999. 34 с.
5. Гомазков О.А. Типы реагирования калликреин-кининовой системы при различных функциональных и патологических изменениях в организме // Патол. физиология и эксперим. терапия. 2007. № 1. С. 70–76.
6. Лушинская З.А., Малахов В.А., Белоус А.М., Пасюра И.Н., Дорошенко Г.И. Клеточно-мембранные аспекты патогенеза, лечения и профилактики кровотока хронических церебральных ишемий и нейродегенеративных процессов. Харьков: Ранок, 2000. 172 с.
7. Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых (по материалам XIII Европейской конференции по заболеваниям артериальной гипертензии) // Кардиология. 2010. № 2. С. 59–62.
8. Пальчик А.Б., Чупреев И.В. Диагностика перинатальных поражений мозга у новорожденных методом электроэнцефалографического картирования // Педиатрия. 2005. № 3. С. 11–14.
9. Сурувикина М. Клиническое значение изменений активности калликреин-кининовой системы крови // Врач. 2005. № 3. С. 7–10.
10. Чувакова Т.К. Нейрохимические нарушения при гипоксически-ишемической энцефалопатии у недоношенных новорожденных детей [Электронный ресурс], 2009,

Электрон, текст, дан. Режим доступа:
<http://www.aiha.com>
 11. Szymonowicz W., Yu V.Y., Bajuk B. Neurodevelopmental outcome off periventricular hemorrhage and leucomalacia in infans 1250g or less at birth // *J. Astbury Early Hum. Dev.*

2000. Vol. 14, № 1. P. 1–7.

12. Williams C.E., Mallard C., Tan W., Gluckman P.D. Pathophysiology of perinatal asphyxia // *Clin. Perinatol.* 2003. Vol. 20, № 2. P. 305–325. 239.

Поступила в редакцию 05.02.2013 г.

Утверждена к печати 10.04.2013 г.

Желев Виктор Александрович – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии СибГМУ (г. Томск).

Погудина Анна Сергеевна (✉) – аспирант кафедры госпитальной педиатрии СибГМУ (г. Томск).

Горев Валерий Викторович – канд. мед. наук, ассистент кафедры педиатрии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

✉ **Погудина Анна Сергеевна**, тел. 8-952-809-3892; e-mail: aspogudina@vtomske.ru

FEATURES KALLIKREIN-KININ SYSTEMS AND DYSFUNCTIONS ENDOTHELIUM AT NEWBORNS WITH HYPOXEMIC DEFEAT OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Zhelev V.A., Pogudina A.S., Gorev V.V.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Proteolytic systems of tissue and blood plasma take part in the processes of adaptation and protection of an organism, as well as in development of pathological reactions. 201 prematurely newborn of various degree gestation with hypoxemic affection of the central nervous system were under observation. We have studied the activity of kallikrein, kallikreinogen in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. The activity of the kallikrein-kinin system was increased in all the groups against the background of the decreased inhibitory activity of blood plasma of different intensity, which can be used for the prediction of the course of diseases.

KEY WORDS: kallikrein, kallikreinogen, premature newborns, hypoxemic affection of the central nervous system.

Bulletin of Siberian Medicine, 2013, vol. 12, no. 3, pp. 106–110

References

- Antonov A.G., Burkhova A., Baibarina Ye.N. *Pediatrics*, 2008, no. 5, pp. 39–42 (in Russian).
- Veremeyenko K.N. *Medical Business*, 2004, no. 1, pp. 8–13 (in Russian).
- Volodin N.N., Medvedev M.I., Suvorova N.D. *Russian Herald of Perinatology and Pediatrics*, 2002, no. 2, pp. 13–16 (in Russian).
- Volodin N.N., Petrukhin A.C. *Classification of perinatal lesions of the nervous system of the newborn: a practical guide*. Moscow, 1999. 34 p. (in Russian).
- Gomazkov O.A. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*, 2007, no. 1, pp. 70–76 (in Russian).
- Lupinskaya Z.A., Malakhov V.A., Belous A.M., Pasyura I.N., Doroshenko G.I. *Cell-membrane aspects of pathogenesis, treatment and prevention of blood flow chronic cerebral ischemia and neurodegenerative processes*. Kharkov, Ranok Publ., 2000. 172 p. (in Russian).
- Ostroumova O.D., Dubinskaya R.E. *Cardiology*, 2010, no. 2, pp. 59–62 (in Russian).
- Palchik A.B., Chupreyev I.V. *Pediatrics*, 2005, no. 3, pp. 11–14 (in Russian).
- Surovikina M. *Doctor*, 2005, no. 3, pp. 7–10 (in Russian).
- Chuvakova T.K. *Neurochemical violations during hypoxic ischemic encephalopathy in premature infants*. 2009. Available at: <http://www.aiha.com> (in Russian).
- Szymonowicz W., Yu V.Y., Bajuk B. Neurodevelopmental outcome off periventricular hemorrhage and leucomalacia in infans 1250g or less at birth. *J. Astbury Early Hum. Dev.*, 2000, vol. 14, no. 1, pp. 1–7.
- Williams C.E., Mallard C., Tan W., Gluckman P.D. Pathophysiology of perinatal asphyxia. *Clin. Perinatol.*, 2003, vol. 20, no. 2, pp. 305–325. 239.

Zhelev Victor A., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Pogudina Anna S. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Gorev Valeriy V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Pogudina Anna S.**, Ph. +7-952-809-3892; e-mail: aspogudina@vtomske.ru