

УДК: 616.24-002-056.7-071.1-053.2

## КАТАМНЕЗ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ВРОЖДЕННУЮ ПНЕВМОНИЮ

Л. Н. Гурина

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*У детей, перенесших врожденную пневмонию, с сохраняющимся высоким уровнем эластазы в сыворотке крови к моменту выздоровления увеличивается риск заболеваний органов дыхания на первом году жизни.*

**Ключевые слова:** новорожденные, врожденная пневмония, катамнез, эластаза, альфа 1-антитрипсин, макроглобулин.

*The risk of respiratory diseases in the first year of life increased in children who underwent congenital pneumonia, with a continuing high level of elastase in serum at the time of recovery.*

**Key words:** newborns, congenital pneumonia, catamnesis, elastase, alpha 1-antitrypsin, macroglobulin.

Протеолитическая система – одна из значимых в патологии человека. Она состоит из протеолитических ферментов и ингибиторов. 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 [5]. Э вырабатывается нейтрофилами и макрофагами. Ингибиторы протеаз представлены антипротеиназным ингибитором (АПИ, альфа 1-антитрипсин) и макроглобулином (МГ), которые преимущественно вырабатываются в печени, затем поступают в кровь и внеклеточное пространство. АПИ и МГ – белковые вещества, способные образовывать с ферментами неактивные комплексы, тем самым играя важную роль в ограничении тканевого повреждения протеазами. Образующиеся комплексы выводятся из организма ретикулоэндотелиальной системой. В норме существует динамическое равновесие между протеолитическими ферментами и их ингибиторами. Дисбаланс между ними может привести к изменению гомеостаза и вызвать дезинтеграцию в разных функционирующих звеньях организма [1, 3, 6].

В настоящее время роль протеаза-ингибиторной активности сыворотки крови в периоде новорожденности изучена у младенцев с назокомиальными пневмониями, при мекониальной аспирации, при синдроме дыхательных расстройств различной степени выраженности, у новорожденных, внутриутробно подвергшихся воздействию никотина [1, 2, 3, 6, 7]. Однако в литературе отсутствуют сведения об изучении протеолитической системы у детей с врожденной пневмонией и состоянии их здоровья в катамнезе после перенесенной пневмонии, при сохраняющемся дисбалансе показателей протеолиза в периоде выздоровления.

Цель исследования: определить влияние показателей протеолитической системы сыворотки крови в периоде выздоровления у детей с врожденной пневмонией на заболеваемость младенцев на первом и втором году жизни, их физическое и нервно-психическое развитие.

#### Материалы и методы

Объектом исследования были 36 новорожденных детей, перенесших врожденную пневмонию, предметом исследования – биологические субстраты (кровь), данные клинических и инструментальных обследований, источниками информации явилась медицинская документация – «История развития новорожденного» (ф-№097/у), «Медицинская карта стационарного больного» (ф-№003/у), «История развития ребенка» (ф-№112/у).

Активность Э определяли по методу Vesser L., Blout E.R. [8] с использованием в качестве субстрата БАНЭ (нит-

рофениловый эфир N-бутилоксикарбонил-L-аланина). Данный метод основан на взаимодействии эластазаподобных протеаз (эластаза нейтрофилов, сериновые эластазы моноцитов и тромбоцитов, металлопротеаза макрофагов) с субстратом БАНЭ. Определение АПИ и МГ проводили по методу Наргиковой В.Ф. и Пасхина Т.С. [4]. Метод основан на торможении расщепления трипсином белка и низкомолекулярного субстрата БАЭЭ.

Для оценки интенсивности протеолитических процессов были использованы два показателя, которые рассчитывали, исходя из активности МГ, АПИ и Э: суммарная ингибиторная емкость (СИЕ) и индекс протеолиза (ИП) в сыворотке крови. Суммарная ингибиторная емкость (СИЕ) сыворотки крови соответствовала сумме активности основных ингибиторов – АПИ+МГ. Индекс протеолиза (ИП), отражающий напряженность или так называемую «управляемость» протеолитических процессов, рассчитывали как соотношение активности эластазы к сумме активности основных ингибиторов протеиназ и выражали в условных единицах.

Для определения состояния здоровья детей, перенесших врожденную пневмонию, изучен катамнез 36 младенцев на первом и втором годах жизни. 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.

Обработка полученных результатов проводилась с помощью методов непараметрической статистики с использованием стандартных компьютерных программ «STATISTICA 6,0», «Microsoft Excel». Рассчитывались медиана, нижние и верхние квартили [Me (LQ/UQ)]. Сравнение групп осуществляли с помощью критерия Манна-Уитни. 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 группы. Критерием включения пациентов во вторую группу (II-я гр. – основная, n=19) служило сохраняющееся высокое содержание эластазы более 0,55 мЕ/мкл в сыворотке венозной крови на 8 – 10 день болезни, критерием исключения детей из первой группы (I-я гр. – сравнения, n=17), было повышение активности эластазы 0,55 мЕ/мкл и более.

### Результаты исследований

Анализ здоровья новорожденных после рождения показал, что в состоянии асфиксии родилось 11 детей (30,5%), из них в асфиксии тяжелой степени – 6 младенцев (16,6%), в состоянии умеренной асфиксии – 5 (13,8%). Остальные 25 пациентов родились без признаков асфиксии. Общее состояние при рождении расценено как тяжелое у 10 детей (27,7%), средней степени тяжести – у 18 (50,0%), удовлетворительное – у 8 (22,3%) новорожденных. Через естественные родовые пути родилось 27 детей, что составило 75,0%. Путем операции кесарево сечение извлечено 9 новорожденных.

Средняя масса тела детей при рождении I группы была  $M \pm m$  3435,7 г  $\pm$  0,494 г, II группы –  $M \pm m$  3395,9 г  $\pm$  0,488 г ( $p > 0,05$ ). Младенцы двух групп были сопоставимы по полу в I группе – 9 мальчиков и 8 девочек, во II – 10 мальчиков и 9 девочек.

Все дети находились на стационарном лечении в отделении патологии новорожденных по поводу врожденной пневмонии. У 15 (42,3%) новорожденных пневмония протекала на фоне неонатальной желтухи, у 20 (55,5%) отмечались вегето-висцеральные дисфункции (нарушения микроциркуляции, терморегуляции и моторики желудочно-кишечного тракта). В первые часы жизни патологические нарушения в неврологическом статусе имели практически все обследованные дети. В клинической картине преобладало угнетение нервно-рефлекторной возбудимости (63,2%) в виде снижения двигательной активности, мышечного тонуса, рефлексов новорожденного, слабой реакции на осмотр. У 36,8% младенцев отмечался синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости.

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  $\pm$  1,23 дня. Новорожденным со среднетяжелой формой пневмонии респираторная поддержка осуществлялась с помощью подачи подогретого и увлажненного кислорода в кувез или через лицевую маску. Лечение проводилось согласно «Отраслевым стандартам обследования и лечения детей с патологией неонатального периода в стационарных условиях», приказ МЗ РБ от 30 сентября 2003 года №156.

После нормализации клинико-лабораторных показателей все дети в удовлетворительном состоянии выписаны домой. Средняя длительность пребывания новорожденных в отделении по поводу врожденной пневмонии составила  $M \pm m$  10,97  $\pm$  0,98 дней.

При исследовании протеолитической активности сыворотки венозной крови и основных ее ингибиторов у новорожденных с врожденной пневмонией на 8-10 сутки (выздоровление) был отмечен широкий диапазон колебаний активности эластазы от 0,32 до 0,79 мЕ/мкл и АПИ от 21,34 до 28,65 ИЕ/мл, и как следствие, вариабельность значений индекса протеолиза.

Данные показателей протеолитической системы сыворотки крови у детей I и II групп на 8 – 10 сутки жизни представлены в таблице 1.

Как видно из представленных данных, дисбаланс в протеолитической системе обусловлен повышенной активностью протеолитических ферментов. Дети II группы имели высокие показатели протеолитической активности, что, возможно, обусловлено недостаточной выработкой ингибиторов или быстрым их использованием на инактивацию протеолитических ферментов. Выработ-

Таблица 1 – Концентрация Э, АПИ, МГ, СИЕ, ИП в сыворотке венозной крови детей I и II групп на 8 - 10 день жизни [Ме (L/U/UQ)]

Показатели	I группа, n=17	II группа, n=19	p
Э, мЕ/мкл	0,42 (0,40/0,43)	0,61 (0,53/0,66)	p<0,01
АПИ, ИЕ/мл	24,65 (23,45/25,34)	23,98 (21,58/24,95)	p>0,1
МГ, ИЕ/мл	1,65 (1,58/1,79)	1,75 (1,65/1,89)	p>0,1
СИЕ, ИЕ/мл	26,23 (25,10/26,92)	23,73 (23,56/26,78)	p>0,1
ИП, усл. ЕД	0,016 (0,015/0,018)	0,023 (0,015/0,026)	p<0,01

ка АПИ и МГ у них статистически не отличалась от пациентов из первой группы ( $p > 0,1$ ).

При изучении характера вскармливания на первом году жизни среди детей, перенесших врожденную пневмонию, было выявлено, что 10 (58,0%) детей из первой группы в возрасте до 5 месяцев жизни находились на естественном вскармливании и 4 (22,0%) из второй группы. В I группе дети статистически значимо ( $p = 0,04$ ) чаще получали естественное вскармливание по сравнению с пациентами из II группы.

При сравнении показателей массы тела у детей по группам в возрасте 1 месяца и затем ежемесячно статистически значимых отличий не было ( $p > 0,05$ ). К годовалому возрасту средняя масса тела у детей двух групп была приблизительно одинаковой и составила  $M \pm m$  10560,0 г  $\pm$  0,989 г в первой группе и  $M \pm m$  10420,0 г  $\pm$  1000,0 г во второй ( $p > 0,05$ ). Кривая динамики длины тела у детей двух групп также была одинаковой и статистически не отличалась в исследуемых группах. К году длина тела достигла нормативных значений, и в первой группе составила  $M \pm m$  76,5 см  $\pm$  1,3 см, во второй –  $M \pm m$  76,6 см  $\pm$  1,2 см ( $p > 0,05$ ).

Анализ состояния здоровья наблюдаемых детей на первом году жизни представлен в виде таблицы 2.

Таблица 2 – Структура заболеваемости детей на первом году жизни, перенесших врожденную пневмонию

Заболевания	I группа, n=17 абс. (%)	II группа, n=19 абс. (%)	Значения p
ОРЗ верхних дыхательных путей	8 (47,0)	13 (68,4)	p = 0,34
Пневмония	0 (0)	5 (26,3)	p = 0,05
Анемия	3 (17,6)	7 (36,8)	p = 0,27
Синдром двигательных нарушений вследствие перенесенной энцефалопатии новорожденного	1 (5,9)	8 (42,1)	p = 0,02
Атопический дерматит	4 (23,5)	7 (36,8)	p = 0,48
Стенозирующий ларингит	0 (0)	6 (31,6)	p = 0,02
Рецидивирующий обструктивный бронхит	2 (11,8)	8 (42,1)	p = 0,06

Сравнение качественных признаков в двух группах проводилось при помощи точного критерия Фишера (двусторонний тест).

Как показал проведенный анализ, на первом году жизни, 1/2 детей из первой группы и 2/3 из второй болели респираторной патологией более 4 раз в год, высокое количество часто болеющих детей (ЧДБ) наблюдалось как в одной, так и в другой группах без статистически достоверной разницы ( $p = 0,34$ ).

Среди младенцев, у которых сохранялся дисбаланс в протеолитической системе сыворотки крови к моменту выздоровления (10 сутки) от врожденной пневмонии, достоверно выше отмечалась частота повторных заболеваний пневмонией на первом году жизни, по сравнению с I-й группой детей (26,3% против 0%,  $p = 0,05$ ). Также достоверно чаще ( $p = 0,02$ ) во II-й группе 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 первой и второй групп ( $p=0,48$ ). Стенозирующим ларингитом болели дети из II группы, тогда как у детей из I группы такой патологии не отмечалось ( $p=0,02$ ). Рецидивирующий обструктивный бронхит диагностирован у 2 детей (11,8%) первой группы и 8 (42,1%) – второй.

Анемия диагностирована у детей обеих подгрупп без статистически значимой разницы ( $p=0,27$ ).

При изучении заболеваемости у наблюдаемых детей на втором году жизни выявлены закономерности, которые представлены на рисунке 1.

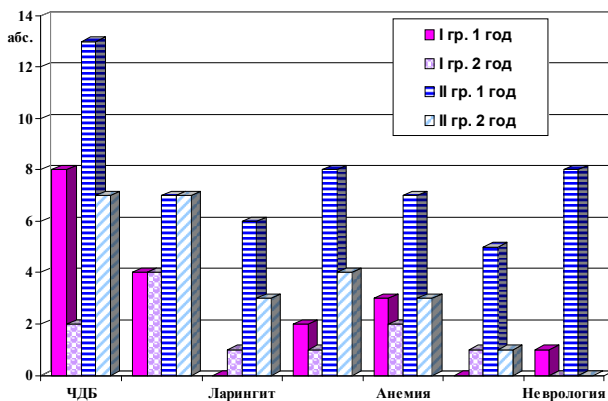


Рисунок 1 – Динамика заболеваемости обследованных детей на втором году жизни

Сравнение частот бинарного признака в двух связанных (зависимых) группах наблюдения проводилось с помощью критерия МакНемара.

С возрастом количество часто болеющих младенцев снизилось как в одной, так и в другой группах, без статистически значимой разницы ( $p_1=0,07$ ,  $p_2=1,00$ ). При этом число ЧДБ на втором году жизни уменьшилось, в большей степени среди пациентов из первой группы. Так, на первом году жизни в I группе ЧДБ было 8 (47,0%), на втором году жизни – 2 (11,8%), во II группе – 13 (68,4%), в возрасте от одного до двух лет – 7 (36,8%) детей болело острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей более шести раз. Из второй группы один ребенок на втором году жизни перенес пневмонию, тогда как на первом году жизни пневмония диагностирована у пяти младенцев ( $p_2=0,01$ ) этой группы.

Частота аллергических реакций с возрастом сохранялась на довольно высоком уровне. Признаки атопического дерматита были у 4 детей из первой группы и 7 – из второй. Рецидивирующий обструктивный бронхит проявлялся преимущественно у пациентов из второй группы, по сравнению с первой, и составил 4 и 1 случай, соответственно, но без статистически значимой разницы ( $p=0,34$ ). При динамическом изучении заболеваний в группах статистическая гипотеза о различии относитель-

ных частот в связанных группах отклонена ( $p_1=0,13$ ,  $p_2=0,12$ ). Стеноз гортани был выставлен 3 пациентам из II группы и 1 ребенку из I ( $p=0,60$ ). При сравнении динамики заболеваемости стенозирующим ларингитом на первом и втором годах жизни у детей II группы выявлено статистически значимое уменьшение частоты данного заболевания с возрастом ( $p_2=0,02$ ).

Нервно-психическое развитие у 100% детей из первой и 95% второй групп на втором году жизни соответствовало возрасту. Количество детей с двигательными нарушениями во второй группе с возрастом уменьшилось, соответственно, с 42,1% на первом году жизни до 5% на втором году ( $p_2=0,01$ ).

Частота анемического синдрома в обеих группах снизилась и составила в I – 11,8%, во II – 15,8% случаев ( $p_1=0,01$ ,  $p_2=0,04$ ).

### Заключение

Таким образом, 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 эластазаподобной активности сыворотки крови 0,55 мЕ/мл и более, по сравнению с новорожденными, у которых содержание эластазы снизилось до 0,55 мЕ/мл, достоверно чаще на первом году жизни болеют пневмониями ( $p=0,05$ ), стенозирующим ларингитом ( $p=0,02$ ), имеют двигательные нарушения после перенесенной энцефалопатии новорожденного ( $p=0,02$ ).

### Литература

1. Активность эластаза-ингибиторной системы при нозокомальных пневмониях у недоношенных новорожденных детей, находящихся на искусственной вентиляции легких / А.Г. Кравцова, М.В. Кушнарева, М.С. Ефимов и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – Москва, 2005. – том 4, № 5-6. – С. 13 – 17.
2. Активность эластазы и ингибиторов протеолиза при инфекционной патологии легких у новорожденных детей / Ю.В. Гулько [и др.] // XVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сборник трудов конгресса. – Казань, 2007. – 139 с.
3. 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.
4. Нартикова, В.Ф. Методика определения ингибиторов протеаз в биологических жидкостях / В.Ф. Нартикова, Т.С. Пасхина // Вопросы медицинской химии. – 1979. – № 4. – С. 494-499.
5. Структура и функция протеолитических ферментов / В.А. Ткачук [и др.] // Материалы конференции. – М., 2000. – С. 10-11.
6. Уровень активности лейкоцитарной эластазы и ее ингибиторов в сыворотке крови новорожденных, внутритрубно подвергшихся воздействию компонентов табачного дыма / Ю.В. Гулько [и др.] // Рос. мед. вести. – 2007. – № 12. – С. 36-43.
7. Neutrophil elastase level in cord blood and diagnosis of infection in mature and premature neonates / T. Laskowska-Klita, B. Czerwiska, M. Maj-Pucek // Med Wieku Rozwoj. 2002. – Vol. 6, № 1. – P. 13-21.
8. Vesser, L. The use of p-nitrophenyl N-tert-butylloxycarbonyl-L-alaninate as substrate for elastase / L. Vesser, E.R. Blout // Biochim. Biophys. Acta. – 1972. – V. – 268. – P. – 257-260.

Поступил 28.06.10