

## ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ АСФИКСИЕЙ

*А.К. Аубакирова*

---

Изучено состояние гемокоагуляции и калликреин-кининовой системы крови у 179 недоношенных детей, перенесших гипоксию и перинатальную асфиксию в родах.

*Ключевые слова:* калликреин-кининовая система; прекалликреин; недоношенные; новорожденные; перинатальная асфиксия.

Период постнатальной адаптации является чрезвычайно ответственным этапом раннего онтогенеза новорожденных и в значительной степени определяет их дальнейшее нервно-психическое и физическое развитие. У новорож-

денных групп риска постнатальная адаптация характеризуется пролонгированием периода декомпенсированных сдвигов гомеостатических констант. Такие сдвиги из транзиторных и биологически целесообразных (при физиологическом

течений постнатального периода) становятся патологическими, поскольку усугубляют исходные отклонения в организме вследствие включения систем “порочных кругов”, взаимоусиливающих основные патологические состояния.

Среди детей групп риска особое положение занимают недоношенные новорожденные, перенесшие перинатальную гипоксию и асфиксию в родах разной степени тяжести (перинатальную асфиксию). Среди них высок уровень постнатальной заболеваемости и смертности, как следствие поломки компенсаторно-приспособительных механизмов и формирования патологических состояний, ухудшающих прогноз дальнейшего развития [1].

К числу наиболее важных компенсаторно-приспособительных механизмов, обеспечивающих постоянство внутренней среды организма, относятся гемокоагуляционная и калликреин-кининовая системы крови [2]. Нарушения функционирования этих систем, по современным представлениям, лежат в основе развития синдрома системного воспалительного ответа, рассматриваемого в настоящее время как патогенетическое звено многих критических состояний не только инфекционной (например, сепсис), но и неинфекционной природы [3, 4]. Системное воспаление развивается в ответ на системный характер воздействия повреждающего фактора или генерализацию маркеров повреждения: продуктов тканевого распада, протеолитических ферментов, изменение кислотно-щелочного состояния и др. [4 – 6].

Интерес к калликреин-кининовой системе (ККС) обусловлен ее участием в регуляции многообразных функций организма. Так, хорошо известно о центральной роли ККС в регуляции активности каскадных протеолитических систем плазмы крови: кининогенеза, гемокоагуляции, фибринолиза, комплемента и ренин-ангиотензиновой системы, обеспечивающих процессы адаптации и защиты организма. ККС тканей контролирует различные стадии морфогенеза клеток некоторых тканей, реакции иммунного ответа, развитие воспаления, шока различной этиологии, тромбозов, геморрагий, злокачественных новообразований и других патологических состояний [7, 8].

Наиболее характерным свойством кининов является способность изменять тонус сосудов и их проницаемость. Кинины снижают системное артериальное давление, играют роль в перераспределении кровотока в жизненно важных органах в соответствии с возникающими потребностями [2].

Особенность и специфичность кининовой системы заключается в том, что согласно биохимической характеристике, она находится на “стыке” систем фибринолиза и свертывания крови, определяющих жидкое состояние крови. Следовательно, функция системы кининов заключается в осуществлении связи между факторами, регулирующими внутрисосудистое состояние крови и тонуса сосудов [2].

Можно полагать, что декомпенсированные сдвиги гомеостатических констант (гемодинамики, КЩС и др.) у недоношенных новорожденных с перинатальной асфиксией могут обусловить нарушение становления функций других органов и систем. Об этом свидетельствуют научные разработки, выполненные в последние годы, позволившие сделать вывод о том, что пусковым механизмом развития полиорганной недостаточности любого генеза является синдром системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome – SIRS) [9, 10].

Цель исследования: определить роль изменений процессов кининогенеза у недоношенных новорожденных с перинатальной асфиксией различной степени тяжести в развитии синдрома полиорганной недостаточности.

**Материал и методы исследования.** Обследовано 179 недоношенных новорожденных детей, из которых 30 – условно здоровые, составили контрольную группу; 38 – с перинатальной гипоксией и легкой асфиксией в родах, 57 – с перинатальной гипоксией и умеренной (средней тяжести) асфиксией в родах и 54 – с перинатальной гипоксией и тяжелой асфиксией в родах.

Состояние ККС оценивали по уровню калликреина, прекалликреина,  $\alpha$ 2-макроглобулина ( $\alpha$ 2-МГ) в сыворотке (плазме) крови, исследованных хроматографическим методом Т.С. Пасхиной с соавт. [11] и унифицированным энзиматическим методом В.Ф. Нартиковой и Т.С. Пасхиной [12]. Общую БАЭЭ-эстеразную активность сыворотки крови определяли по методу Trautschold, Werle .

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием прикладного пакета анализа табличного редактора Microsoft Excel: определяли среднее (М), ошибку среднего (m) и стандартное отклонение ( $\delta$ ). Достоверность различия средних определяли по критерию Стьюдента (t), достоверными и значимыми изменениями полагали результат при  $p < 0,05$  (95%).

**Результаты и обсуждение.** Учитывая отсутствие в литературе данных об исследованиях

ККС крови у недоношенных новорожденных и немногочисленность и противоречивость данных у доношенных новорожденных, мы в качестве контроля изучили компоненты ККС у 15 здоровых доношенных новорожденных и у 15 условно здоровых недоношенных новорожденных детей в 1, 3, 5, 7 дни после рождения. Результаты исследований приведены в табл. 1 и 2.

Направленность изменений активности компонентов ККС у здоровых доношенных и недоношенных новорожденных была почти однотипной с небольшой разницей в количественном содержании и свидетельствовала о мобилизации кининогенеза. Надо полагать, что мобилизация обеспечивала соответствие тонуса сосудов и реологии протекающей по ним крови. Так, выявленное снижение активности прекалликреина и повышение калликреина как у здоровых доношенных, так и у здоровых недоношенных детей является проявлением одной из защитно-адаптационных реакций организма, направленных на выработку брадикинина – медиатора адаптации кровообращения. Последний способствует раскрытию системы легочных кровеносных сосудов и спазму (закрытию) артериального протока (Melmon et al., 1968).

Таким образом, у здоровых новорожденных отмечается мобилизация кининогенеза, способствующая адаптации системы кровообращения к изменившимся условиям жизни.

Оценка состояния калликреин-кининовой системы крови у недоношенных новорожденных детей с легкой, умеренной и тяжелой степени перинатальной асфиксии проводилась в 1, 3, 5 и 7 дни после рождения. Результаты исследований, приведенные в табл. 3–5, были интерпретированы в сравнении с показателями у условно здоровых недоношенных новорожденных (контрольная группа).

БАЭЭ-эстеразная активность в 1-й день постнатальной жизни была такой же, что и у условно здоровых недоношенных новорожденных, составляя  $143,5 \pm 6,1$  МЕ/мл. В последующие дни ее уровень достоверно снижался и к 7-му дню составлял  $115,3 \pm 2,1$  МЕ/мл.

Активность прекалликреина в 1-й день жизни была достоверно ниже, чем у условно здоровых недоношенных новорожденных ( $188,1 \pm 4,1$  МЕ/мл, против  $291,6 \pm 20,4$  МЕ/мл). В последующие дни активность прекалликреина повысилась до показателей в контроле, составляя на 7-й день  $289,3 \pm 2,8$  МЕ/мл.

Концентрация калликреина в 1-й день постнатальной жизни была, как и у новорожденных

контрольной группы, высокой –  $58,5 \pm 2,6$  МЕ/мл. В последующие дни его содержание снизилось почти в 2 раза по сравнению с 1-м днем и было достоверно ниже показателей в контроле, составляя на 7-й день  $20,0 \pm 0,9$  МЕ/мл, против  $56,2 \pm 5,4$  МЕ/мл.

Содержание ингибитора калликреина  $\alpha 2$ -МГ было на протяжении всего периода обследования таким же, как и у новорожденных в контроле.

Выявленные изменения активности калликреин-кининовой и гемокоагуляционной систем у недоношенных новорожденных с легкой перинатальной асфиксией свидетельствовали о “срабатывании” защитно-адаптационных реакций их организма, направленных на ограничение патологического воздействия гипоксии и поддержание гомеостаза в организме, но они были несовершенны и указывали на ограничение резервов адаптации, характеризуя дефицитный вариант системного ответа.

В 1-й день жизни общая БАЭЭ-эстеразная активность и прекалликреин были достоверно ( $P < 0,001$ ) снижены, а уровень калликреина был таким же, что и у здоровых, то есть высоким,  $\alpha 2$ -МГ – достоверно ниже.

В последующие дни общая БАЭЭ-эстеразная активность достоверно снижалась ( $P < 0,001$ ), а прекалликреина – повышалась ( $P < 0,05$ ). Содержание калликреина, хотя и снижалось в динамике, но оно было достоверно выше, чем у взрослых.  $\alpha 2$ -МГ – соответствовал показателям в контроле.

Следовательно, при среднетяжелой форме перинатальной гипоксии пролонгированная активация кининовой системы может рассматриваться как один из патогенетических факторов развития ДВС крови.

У недоношенных новорожденных с тяжелой перинатальной асфиксией на момент рождения определялись самые низкие показатели БАЭЭ-эстеразной активности,  $\alpha 2$ -МГ и прекалликреина. На их фоне содержание калликреина было высоким, почти не отличалось от уровня у детей предыдущих групп.

В последующие дни БАЭЭ-эстеразная активность и  $\alpha 2$ -МГ оставались на низком уровне, а калликреин снижался, достигая уровня взрослых доноров.

Полученные результаты исследования компонентов ККС у недоношенных детей с перинатальной асфиксией тяжелой степени коррелировали с нарушениями у них в системе гемокоагуляции.

Таблица 1

Компоненты калликреин-кининовой системы  
у здоровых доношенных новорожденных детей (M±m)

Компоненты ККС	Дни исследований				Взрослые доноры
	1	3	5	7	
БАЭЭ – эстеразная активность (МЕ/мл)	112,0±10,9	130,1±7,0	150,2±12,4	139,0±21,0	265,2±16,1
		P<0,05	P<0,05	P>0,05	
	P <sub>1</sub> <0,001	P <sub>1</sub> <0,001	P <sub>1</sub> <0,05	P <sub>1</sub> <0,05	
Прекалликреин (МЕ/мл)	246,8±32,3	289,8±21,2	315,8±33,6	317,1±29,3	449,0±21,7
		P>0,05	P>0,05	P<0,05	
	P <sub>1</sub> <0,001	P <sub>1</sub> <0,001	P <sub>1</sub> <0,001	P <sub>1</sub> <0,05	
Калликреин (МЕ/мл)	55,1±5,4	53,1±4,7	37,5±4,5	35,1±4,3	24,8±1,0
		P>0,05	P<0,05	P<0,05	
	P <sub>1</sub> <0,001	P <sub>1</sub> <0,001	P <sub>1</sub> <0,05	P <sub>1</sub> <0,05	
α2-МГ (ИЕ/мл)	3,5±0,26	4,7±0,13	4,8±0,15	5,2±0,29	3,6±0,1
		P<0,05	P<0,01	P<0,001	
	P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> <0,05	P <sub>1</sub> <0,05	P <sub>1</sub> <0,001	

P – достоверность различий по сравнению с показателем первого дня; P<sub>1</sub> – достоверность различий с показателями у взрослых доноров.

Таблица 2

Компоненты калликреин-кининовой системы  
у условно здоровых недоношенных новорожденных детей (M±m)

Компоненты ККС	Дни исследований				Взрослые доноры
	1	3	5	7	
БАЭЭ – эстеразная активность (МЕ/мл)	154,5±12,1	159,2±9,9	169,7±11,3	166,5±17,4	265,2±16,1
		P>0,05	P>0,05	P>0,05	
	P <sub>1</sub> <0,05	P <sub>1</sub> <0,05	P <sub>1</sub> <0,05	P <sub>1</sub> <0,05	
	P <sub>2</sub> <0,001	P <sub>2</sub> <0,001	P <sub>2</sub> <0,001	P <sub>2</sub> <0,001	
Прекалликреин (МЕ/мл)	291,6±20,4	302,8±22,3	294,0±18,0	290,0±16,0	449,0±21,7
		P>0,05	P>0,05	P>0,05	
	P <sub>1</sub> <0,05	P <sub>1</sub> <0,05	P <sub>1</sub> <0,05	P <sub>1</sub> <0,05	
	P <sub>2</sub> <0,001	P <sub>2</sub> <0,001	P <sub>2</sub> <0,001	P <sub>2</sub> <0,001	
Калликреин (МЕ/мл)	65,5±7,3	60,6±6,7	53,5±3,6	56,1±5,3	24,8±1,0
		P>0,05	P>0,05	P>0,05	
	P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> <0,05	P <sub>1</sub> <0,01	
	P <sub>2</sub> <0,001	P <sub>2</sub> <0,001	P <sub>2</sub> <0,001	P <sub>2</sub> <0,001	
α2-МГ (ИЕ/мл)	4,5±0,2	4,4±0,48	4,4±0,23	4,3±0,17	3,6±0,1
		P>0,05	P>0,01	P>0,05	
	P <sub>1</sub> <0,05	P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> >0,001	
	P <sub>2</sub> <0,001	P <sub>2</sub> <0,05	P <sub>2</sub> <0,05	P <sub>2</sub> <0,05	

P – достоверность различий по сравнению с первым днем; P<sub>1</sub> – достоверность различий с показателями у доношенных; P<sub>2</sub> – достоверность различий с показателями у взрослых доноров.

Таблица 3

Компоненты калликреин-кининовой системы у недоношенных новорожденных детей с легкой перинатальной асфиксией (M±m)

Компоненты ККС	Дни исследований				Взрослые доноры
	1	3	5	7	
БАЭЭ – эстеразная активность (МЕ/мл)	143,5±6,1	119,2±3,9	119,5±4,2	115,3±2,1	265,2±16,1
	P>0,05	P<0,05	P<0,05	P<0,05	
	P2<0,001	P1<0,05	P1<0,05	P1<0,05	
Прекалликреин (МЕ/мл)	188,1±4,1	205,5±8,1	283,6±5,3	289,3 ±2,8	449,0±21,7
	P<0,05	P>0,001	P<0,05	P<0,05	
	P2<0,001	P1<0,05	P1<0,05	P1<0,05	
Калликреин (МЕ/мл)	58,5±2,6	26,5±0,5	21,3,±1,1	20,0±0,9	24,8±1,0
		P>0,05	P>0,05	P>0,05	
	P>0,05	P1>0,05	P1<0,05	P1<0,01	
α2-МГ (ИЕ/мл)	3,4±0,4	3,5±0,3	3,4±0,7	4,5±0,4	3,6±0,1
		P>0,05	P>0,01	P>0,05	
	P1<0,05	P1>0,05	P1>0,05	P1<0,05	
	P2<0,001	P>20,05	P2>0,05	P2<0,05	

P – достоверность различий с показателем у условно здоровых недоношенных новорожденных; P1 – с показателями первого дня новорожденных этой группы; P2 – достоверность различий с показателями у взрослых доноров.

Так, анализ коагулограмм у этой группы детей выявил резкое снижение коагуляционного потенциала как результат потребления прокоагулянтов в процессе внутрисосудистого свертывания крови и, в частности, фактора Хагемана, тромбина, фибриногена, плазмينا. Это сочетается с резким снижением БАЭЭ-эстеразной активности, которая у детей описываемой группы на 66,3% была представлена калликреином.

Кроме того, выявлено угнетение противосвертывающей системы как результат расходования ингибиторов, в том числе и α2-МГ, на нейтрализацию избыточно образующихся при ДВС тромбина и плазмина.

Такие изменения в системе гемостаза указывали на истощение защитно-компенсаторных реакций организма недоношенных детей в ответ на тяжелую длительную гипоксию. Надо полагать, что генерация кининов и активация внутрисосудистого свертывания, начавшись внутриутробно, обусловили рождение детей с явлениями потребления компонентов свертывания и кининогенеза.

### Выводы

1. У условно здоровых недоношенных новорожденных детей изменения активности гемокоагуляционной и калликреин-кининовой систем (гипокоагуляция, повышение активности фибринолиза и кининогенеза) являются отражением общих адаптивных реакций организма, направленных на становление кровообращения и дыхания.

2. При легкой степени перинатальной асфиксии повышение коагуляционного потенциала крови и активация кининогенеза указывали о “срабатывании” защитно-адаптационных реакций их организма, направленных на ограничение патологического воздействия гипоксии и поддержание гомеостаза в организме, но они были несовершенны, характеризовали ограниченное резервов адаптации и свидетельствовали о дефицитном варианте системного ответа.

3. При среднетяжелой форме перинатальной гипоксии развивается сверхкомпенсированный характер гемостазиологических изменений с выраженной направленностью к гиперкоагуляции в

Таблица 4

Компоненты калликреин-кининовой системы у недоношенных детей с перинатальной асфиксией средней тяжести (M±m)

Компоненты ККС	Дни исследований			
	1	3	5	7
БАЭЭ – эстеразная активность(МЕ/мл)	113,5±0,7	92,7±4,3	94,3±3,4	157,8±2,4
	P 0,001	P 0,001	P 0,001	P>0,05
		P <sub>1</sub> 0,01	P <sub>1</sub> 0,01	P <sub>1</sub> 0,05
	P2 0,001	P2 0,001	P2 0,001	P2 0,05
Прекалликреин (МЕ/мл)	188,1±0,4	254,5±3,1	252,1±6,4	345,0±3,4
	P 0,001	P 0,05	P 0,05	P 0,05
		P <sub>1</sub> 0,01	P <sub>1</sub> 0,01	P <sub>1</sub> 0,001
	P2 0,05	P2 0,01	P2 0,01	P2 0,001
Калликреин (МЕ/мл)	63,1±1,5	60,6±6,7	53,5±3,6	56,1±5,3
	P 0,05	P 0,05	P 0,05	P 0,01
		P <sub>1</sub> 0,05	P <sub>1</sub> 0,05	P <sub>1</sub> 0,05
				P2 0,001
α2-МГ (ИЕ/мл)	3,2±0,3	4,1±0,2	3,7±0,2	4,7±4,7
	P 0,05	P 0,05	P 0,05	P 0,05
		P <sub>1</sub> 0,05	P <sub>1</sub> 0,05	P <sub>1</sub> 0,05
	P2 0,05	P2 0,05	P2 0,05	P2 0,05

P – достоверность различий с показателями у здоровых недоношенных; P<sub>1</sub> – с показателями первого дня у детей данной группы; P2 – достоверность различий с показателями первого дня предыдущей группы.

Таблица 5

Компоненты ККС крови у недоношенных детей с тяжелой перинатальной асфиксией (M±m)

Компоненты ККС	Дни исследований			
	1	3	5	7
БАЭЭ – эстеразная активность(МЕ/мл)	79,3±1,5	75,7±2,1	79,5±3,2	127,2±1,9
	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001
		P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> <0,05
Прекалликреин (МЕ/мл)	177,2±5,2	183,0±5,1	196,2±6,2	188,0±6,4
	P<0,001	P<0,05	P<0,001	P<0,001
		P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> <0,05	P <sub>1</sub> <0,001
Калликреин (МЕ/мл)	52,6±2,1	38,1±1,4	29,6±1,4	29,9±1,5
	P<0,05	P<0,001	P<0,001	P<0,001
		P <sub>1</sub> <0,001	P <sub>1</sub> <0,001	P <sub>1</sub> <0,001
α2-МГ (ИЕ/мл)	2,8±0,3	3,5±0,5	3,2±0,3	3,8±0,4
	P<0,05	P<0,05	P<0,05	P<0,05
		P <sub>1</sub> <0,05	P <sub>1</sub> <0,05	P <sub>1</sub> <0,05

P – достоверность различий с показателями у здоровых недоношенных; P<sub>1</sub> – с показателями первого дня данной группы.

сочетании с высоким уровнем кининогенеза, указывая на развитие “протеолитического взрыва”.

4. У недоношенных новорожденных с тяжелой степенью перинатальной асфиксии выявлялся декомпенсированный вариант ДВС-синдрома, характеризующийся утилизацией не только компонентов кининогенеза и плазменных факторов свертывания, но и их ингибиторов, а также активаторов плазминогена, плазмина, что сопровождалось торможением фибринолиза.

#### **Литература**

1. *Абрамченко В.В., Шабалов Н.П.* Клиническая перинатология. – Петрозаводск: ООО Изд-во “ИнтелТек”, 2004. – 425 с.
2. *Яровая Г.А.* Калликреин-кининовая система: новые факты и концепции // Вопросы медицинской химии. – 2001. – № 1.
3. *Суханов В.А.* Воспалительно-коагуляционный ответ как часть синдрома системной воспалительной реакции (SIRS) // Интенсивная терапия. – 2006. – № 1. – С. 1–5.
4. *Зислин Б.Д., Скорняков С.Н.* Синдром системной воспалительной реакции и метаболическая функция легких // Интенсивная терапия. – 2006. – №1. – С. 1–7.
5. *Руднов В.А.* От локального воспаления к системному: выход на новые представления патогенеза критических состояний и перспективы терапии // Интенсивная терапия. – 2006. – №1.
6. *Медвинский И.Д.* Синдром системного воспалительного ответа при гестозе // Вестник интенсивной терапии. – 2000. – №1. – С. 1–7.
7. *Murray S.R., Chao J., Chao L.* (1992) Agent Action. Supl., 38(1). – P. 26–33.
8. *Higashiyama S., Ohkubo I., Ishiguro H., Sasaki M., Matsuda T., Nakamura R.* Biochemistry, 26, 1987.– P. 7450 –7458.
9. *Rodriguez M., Santolaria F., Jarque A. et al.* Prognostic value of cytokines in SIRS general medical patients // Cytokine. – 2001. – V. 15. – P. 232–236.
10. *Smail N., Messiah A., Edouard A.* Role of systemic inflammatory response syndrome and infection in the occurrence of early multiple organ dysfunction syndrome following severe trauma // Intensive Care Medicine. – 1995. – V. 21. – №10. – P. 813–817.
11. *Пасхина Т.С., Якубовская Р.И., Баженова Г.Е.* Модифицированный хроматографический метод определения калликреина и прекалликреина в плазме (сыворотке) крови человека. Определение компонентов кининовой системы в плазме крови: Метод. реком. – М., 1987. – С. 1–21.
12. *Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С.* Унифицированный метод определения  $\alpha$ 1-антитрипсина и  $\alpha$ 2-макроглобулина в плазме (сыворотке) крови // Вопр. мед. химии. – 1979. – №4 (24). – С. 494–499.