**СТАН СИСТЕМИ ПРОТЕЇНАЗА-ІНГІБІТОР ПРОТЕЇНАЗ В РОЗВИТКУ ТА ПЕРЕБІГУ**

**БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ У ДІТЕЙ**

*Сенаторова Г.С., Черненко Л.М.*

Харківський національний медичний університет

Кафедра педіатрії №1 і неонатології

Актуальність. Яка б проблема не стояла перед лікарем, однією з основних задач є попередження прогресування захворювання. Особливої уваги, в цьому сенсі, потребує патологія легень, бо починатися хворобливий процес може ще в антенатальному періоді, а вже в неонатальному - можливий прогрес захворювання, нерідко фатальний. Аналіз літературних даних з’ясував, що бронхолегенева дисплазія не є винятком. Починаючи свій патологічний шлях в ранньому дитинстві, в дорослих може призвести до незворотних змін з розвитком ускладнень і ранньої смертності. Таким чином, діти із бронхолегеневою дисплазією потенційно поповнюють популяцію дорослих хворих із хронічними обструктивними захворюваннями легень, що становить досить істотну проблему для клініцистів і науковців, та потребує поєднання зусиль різних фахівців. Відомо, що незалежно від типу первинного враження, легені зазнають адаптивних гемодинамічних, біохімічних, клітинних та молекулярних змін, які характеризуються «ендотеліальною травмою» і акумуляцією депозитів екстрацелюлярного матриксу в інтерстиції, що призводять до підвищення проникності мембран та ремоделювання інтерстиціальної тканини з можливим виходом у фіброз. Стан ендотелію, кількість екстрацелюлярного матриксу в інтерстиції залежить від співвідношення між продукцією та руйнуванням білків протеазами. Тому однією з причин фіброзу інтерстицію може бути порушення балансу протеїназа-інгібітор протеїназ.

Мета. Оцінити стан системи протеїназа-інгібітор протеїназ у сироватці крові в дітей із бронхолегеневою дисплазією.

Матеріали і методи. Обстежено 60 дітей віком від 1 місяця до 3 років, серед яких у 29 пацієнтів діагностовано класичну форму БЛД (1-а група), у 16 – нову форму БЛД (2-а група), у 15 – БЛД доношених (3-я група). Рівні протеїназ та їхніх інгібіторів визначалися поза активністю захворювань, що були в основі формування БЛД. Програма обстеження включала вивчення в сироватці крові активності протеїназ та інгібіторів протеїназ різної дії:

- загальний стан системи протеїназа-інгібітор протеїназ (загальна протеолітична активність (АП), трипсин-інгібіторна активність альфа-1-інгібітору протеїназ (ТІА α-1-ІП), активність альфа-2-макроглобулинів (α-2-МГ);

- вазоконстрикторних чинників - нетрипсиноподібні протеїнази - загальна активність (НТПП), хімаза, тонін;

- чинників, що впливають на деградацію та експансію ЕЦМ: апоптогенної дії (активність кальпаїнів; α -2-МГ) та деструктивної дії (еластаза (загальна (Ел), ендотеліальна (ЕЕл), металоеластаза (МеЕл) в системі з еластазо-інгібіторною активністю α-1-ІП (ЕІА α-1-ІП). Діагноз бронхолегенева дисплазія був встановлений згідно міжнародній класифікації хвороб 10 перегляду (шифр Р27.0), критерії тяжкості визначалися за класифікацією клінічних форм бронхолегеневих захворювань дітей Російського респіраторного суспільства (2009 р.). Інформовану згоду батьки дітей підписували до початку дослідження. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою статистичного пакету програми Statistica 7.0. Під час оцінки відмінностей середніх для ознак з нормальним розподілом використовували критерій Стьюдента; для ознак, розподіл яких відзначався від нормального – критерії Манна-Уїтні та Краскела-Уоліса. Результати вважалися статистично вірогідними при значеннях р<0,05.

Результати. Під час проведення дисперсійного аналізу Краскла-Уолліса статистичних характеристик показників системи протеїназа-інгібітор протеїназ у сироватці крові обстежуваних дітей було з’ясовано, що критерій Краскла-Уолліса високо значущий для рівнів загальної активності протеїназ, α-2-МГ, хімази, активності кальпаїнів, металоеластази і еластазо-інгібіторної активності α-1-ІП. Це дає право стверджувати, що статистичні характеристики активності зазначених показників різних груп статистично значуще відрізняються між собою, а рівень цих показників залежить від належності пацієнтів до тієї чи іншої групи. При послідовному порівнянні зазначених показників у дітей кожної групи з контролем було визначено, що пацієнти 1-ої та 2-ої груп демонстрували тенденцію до зростання активності протеїназ з вірогідним підвищенням рівня α-2-МГ. Дані зміни можуть призвести, з одного боку, до експансії екстрацелюлярного матриксу, а з іншого, до посилення деструктивних процесів у легенях, слідством чого, можливо, відбувається руйнування природної захищеності організму дитини від надмірної активності протеолізу. У дітей 3-ої групи спостерігалося вірогідне підвищення рівня АП з тенденцією до зростання активності α-2-МГ, що ілюструється витраченням ресурсів α-2-МГ без ефективного залучення ТІА α-1-ІП. Під час оцінювання вазоконстрикторних протеїназ в дітей 1-ої групи відзначили, що активність НТПП і тоніну суттєво не відрізнялися від показників у здорових дітей, але зауважили, що активність хімази має тенденцію до зростання. Підвищення рівня α-2-МГ на фоні відсутності змін активності ТІА α-1-ІП можна розглядати як захист від зростання саме активності хімази, тому що цей інгібітор відіграє більш важливу роль у пригніченні хімази, ніж ТІА α-1-ІП. У дітей 3-ої групи зафіксовано вірогідне збільшення рівня тоніну – протеїнази вазоконстрикторної дії, яка приймає участь у альтернативному шляху утворення ангіотензину ІI (безпосередньо з ангіотензину) без істотних змін рівня інгібіторів порівняно з контролем. Підвищена активність тоніну може свідчити про початок активації утворення А II в тканині серця та призвести до формування кардіоваскулярних ускладнень. Одержані результати доводять, що у дітей із бронхолегеневою дисплазією має місце утягування тканинних механізмів до розвитку патологічних змін у легенях і серці. Серед дітей із БЛД наявність підвищення рівня хімази було використано для оцінки відношення шансів (Odds Ratio - OR) ризику прогресування кардіоваскулярних ускладнень. Розрахунки підтвердили, що діти із БЛД, незалежно від приналежності до тієї чи іншої групи, при наявності постійної тахікардії мають у 1,7 разів більше підвищення рівня хімази, що ймовірно лежить в основі патологічної дії даного вазоконстриктору під час формування та прогресування кардіоваскулярних ускладнень. Дане твердження повинно, безумовно, враховуватись під час клінічного менеджменту за даним контингентом хворих.

Висновок. У хворих на бронхолегеневу дисплазію наявний дисбаланс у системі протеїназа-інгібітор протеїназ, що на перших етапах, виконуючи «програму природного захисту від надмірної активності протеолізу», сприяє накопиченню екстрацелюлярного матриксу та створює структурні (гістологічні) умови для подальшого поглиблення патологічного процесу.