

Активность калликреин-кининовой системы у детей в норме и при отдельных патологических состояниях

Кондратьева Е.И.¹, Тропова Т.Е.¹, Суханова Г.А.¹, Терентьева А.А.¹,
Кривоногова Т.С.¹, Горев В.В.¹, Степаненко Н.П.², Тютева Е.Ю.¹

Activity of kallikrein-kinin system in children in norm and at some pathological states

Kondratiyeva Ye.I., Tropova T.Ye., Sukhanova G.A., Terentiyeva A.A.,
Krivonogova T.S., Gorev V.V., Stepanenko N.P., Tyuteva Ye.Yu.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² Томский НИИ курортологии и физиотерапии ФМБА России, г. Томск

© Кондратьева Е.И., Тропова Т.Е., Суханова Г.А. и др.

Протеолитические системы плазмы крови и ткани участвуют в процессах адаптации, защиты организма, а также в развитии патологических реакций. Исследована активность калликреина, калликреиногена, ангиотензинпревращающего фермента, α_1 -протеазного ингибитора и α_2 -макроглобулина у здоровых детей в различные возрастные периоды, новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией, у детей при инфекционно-воспалительных заболеваниях мочевой системы, при ожирении и метаболическом синдроме.

Выявлено повышение активности калликреин-кининовой системы во всех группах наблюдения на фоне снижения ингибиторной активности плазмы крови различной степени выраженности, что может быть использовано для прогнозирования течения заболеваний.

Ключевые слова: калликреин, калликреиноген, ангиотензинпревращающий фермент, α_1 -протеазный ингибитор, α_2 -макроглобулин, дети.

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. We have studied the activity of kallikrein, kallikreinogen, angiotensin transforming enzyme, α_1 -protease inhibitor, and α_2 -macroglobulin in healthy children in different age periods, in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy, in children with infectious-inflammatory diseases of the urinary system, obesity, and metabolic syndrome.

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, angiotensin transforming enzyme, α_1 -protease inhibitor, α_2 -macroglobulin, children.

УДК 577.152.34:612.128:616.153.962.4-053.2

Введение

Калликреин-кининовая система (ККС) является ключевой протеолитической системой организма, которой принадлежит ведущая роль в регуляции активности протеолитических систем плазмы крови: кининогеназа, гемокоагуляции, фибринолиза, комплемента и ренин-ангиотензиновой системы, обеспечивающих процессы адаптации и защиты организма [14]. Освобождение кининов из кининогенов происходит под действием трипсиноподобных сериновых протеиназ — калликреинов, локализованных в плазме крови

(плазменный калликреин) и тканях (тканевые калликреины) некоторых органов, главным образом в тканях с экзокринной функцией и их секретах, а также в эндотелии, миокардиоцитах, почках, центральной нервной системе (ЦНС) и периферических нервах [1, 14, 16].

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) и калликреин-кининовая являются основными вазоактивными системами, регулирующими тонус сосудов и обеспечивающими оптимальную доставку кислорода к тка-

ням. От состояния ККС зависит не только течение, но и исход многих заболеваний.

Цель исследования — изучить активность вазоактивных протеолитических систем у здоровых детей с периода новорожденности до 17 лет и при различных патологических состояниях.

Материал и методы

Обследовано 80 практически здоровых детей в возрасте от 0 до 17 лет, 183 ребенка с гипоксически-ишемической энцефалопатией (ГИЭ) 1-го мес жизни, 100 детей с микробно-воспалительными заболеваниями органов мочевой системы в возрасте до 3 лет, 129 пациентов с ожирением I—III степени в возрасте 10—16 лет. Диагноз «перинатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия» устанавливали в соответствии с классификацией перинатальных поражений нервной системы у новорожденных. Диагноз хронического пиелонефрита верифицирован согласно классификации, принятой в 1980 г. на всесоюзном симпозиуме «Хронический пиелонефрит у детей». Ожирение диагностировали на основании классификации в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) [18], метаболический синдром — на основании критериев Zimmet P. и соавт. [19].

Активность калликреина (КК) плазмы крови устанавливали по скорости гидролиза N-α-бензоил-L-аргининэтилового эфира [12]. Для оценки активности α₁-протеиназного ингибитора и α₂-макроглобулина использовали метод В.Ф. Нартиковой и Т.С. Пасхиной [11]. Активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) сыворотки определяли по гидролизу фурил-акрилоилфенилаланилглицилглицина (ФАПГГ) и выражали в мкмоль/(мин · л) [3].

Статистический анализ данных осуществляли с помощью программы Statistica 6.0 для Windows. Матема-

тическая обработка результатов исследования проводилась с использованием описательных статистик: среднее значение *M*, стандартная ошибка среднего *m*, медиана *Me* и перцентили 5-й — *Q1* и 95-й — *Q3*. Для определения достоверности различий качественных признаков использовался анализ таблиц сопряженностей с вычислением точного значения критерия χ² Пирсона и точного критерия Фишера. При анализе количественных признаков при сравнении двух независимых выборок применяли критерий Манна—Уитни, при сравнении трех и более выборок — *H*-критерий Краскала—Уоллиса. При достоверности межгрупповых различий проводились попарные сравнения с использованием *Z*-критерия Краскала—Уоллиса с поправкой на множественные сравнения [4]. Различия между средними величинами в сравниваемых группах считались достоверными при *p* < 0,05.

Результаты и обсуждение

Состояние вазоактивных систем у здоровых детей и подростков

При изучении возрастной динамики показателей ККС у здоровых детей (табл. 1) было выявлено, что активность КК после 3 лет жизни значительно снижается (*p*₂₋₄ < 0,001; *p*₃₋₄ < 0,001), а калликреиногена (ККГ) повышается (*p*₂₋₄ < 0,001). Обращает на себя внимание статистически значимое возрастание уровня α₂-макроглобулина (α₂-МГ) после 3-летнего возраста (*p*₂₋₄ < 0,001; *p*₃₋₄ < 0,001). Активность α₁-протеиназного ингибитора (α₁-ПИ) у детей не отличалась. Полученные данные свидетельствуют, что у здоровых доношенных новорожденных на протяжении всего неонатального периода происходит активация калликреина и калликреиногена.

Таблица 1

Активность протеиназ и ингибиторов крови практически здоровых детей и подростков					
Показатель		5–7 сут (группа 1)	1 мес (группа 2)	Дети с 1 мес до 3 лет (группа 3)	Дети с 3 до 17 лет (группа 4)
α ₁ -ПИ, ИЕ/мл	<i>M ± m</i>	29,97 ± 1,51	32,52 ± 1,90	36,5 ± 1,5	29,56 ± 2,07
	<i>Me</i>	29,84	33,21	34,30	27,30
	<i>Q3</i>	34,13	38,69	33,30	27,30
	<i>Q1</i>	27,18	27,99	41,80	30,10
α ₂ -МГ, ИЕ/мл	<i>M ± m</i>	2,43 ± 0,13	2,42 ± 0,13	2,91 ± 0,41	5,54 ± 1,53
	<i>Me</i>	2,50	2,30	3,03	6,00
	<i>Q3</i>	2,73	2,68	3,95	7,08
	<i>Q1</i>	2,16	2,13	2,71	3,93
<i>p</i> _{1,2-4} < 0,001					
ККГ, мЕ/мл	<i>M ± m</i>	231,7 ± 39,0	229,8 ± 17,1	303,8 ± 8,4	372,16 ± 32,64
	<i>Me</i>	180,32	210,16	297,00	349,00

	Q3	261,82	244,36,00	282,00	327,00
	Q1	145,90	180,16,00	340,00	430,00
$p_{1-3} < 0,001$					
Окончание табл. 1					
Показатель		5-7 сут (группа 1)	1 мес (группа 2)	Дети с 1 мес до 3 лет (группа 3)	Дети с 3 до 17 лет (группа 4)
КК, мЕ/мл	$M \pm m$	99,7 ± 21,1	110,3 ± 14,3	68,5 ± 2,5	48,05 ± 11,01
	Me	84,20	87,27	63,70	46,50
	Q3	98,18	105,46	61,10	43,80
	Q1	56,18	79,13	74,20	56,60
$p_{1-3,4} < 0,001; p_{2-3,4} < 0,001$					
АПФ, мкмоль/(мин · л)	$M \pm m$	39,78 ± 2,35	38,11 ± 1,84	46,5 ± 2,3	47,12 ± 2,68
	Me	38,15	36,27	46,20	43,80
	Q3	41,68	40,88	40,50	20,00
	Q1	35,01	35,07	51,20	46,34
$p_{1,2-3,4} < 0,01$					

Примечание. p — достоверность различий между группами.

Активация калликреин-кининовой и ренин-ангиотензиновой систем крови у практически здоровых новорожденных является адаптивной реакцией при переходе на внеутробный тип кровообращения. Данные изменения вазоактивных систем отражают физиологические возрастные изменения в динамике жизни ребенка.

Состояние вазоактивных протеолитических систем детей с гипоксическим поражением ЦНС

Изучение состояния вазоактивных протеолитических систем проводили в четырех группах новорожденных разного срока гестации с гипоксическим поражением ЦНС. В 1-ю группу вошли 37 новорожденных с

I степенью недоношенности, во 2-ю — 38 новорожденных со II степенью недоношенности, в 3-ю группу — 33 новорожденных с III степенью и 8 новорожденных с IV степенью недоношенности с гипоксическим поражением ЦНС, 4-ю группу наблюдения составили 67 доношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС.

Результаты исследований показали, что у новорожденных всех групп ($p < 0,001$) с гипоксическим поражением ЦНС в ранний неонатальный период наблюдается выраженная активация ККС (табл. 2), но статистически значимых различий между группами детей с гипоксическим поражением ЦНС не выявлено.

Таблица 2

Активность вазоактивных протеолитических систем крови новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией в конце раннего неонатального периода

Показатель		Контроль	I группа	II группа	III группа	IV группа
α_1 -ПИ, ИЕ/мл	$M \pm m$	29,97 ± 1,51	33,92 ± 2,60	34,76 ± 2,66	32,10 ± 2,23	33,94 ± 1,44
	Me	29,84	33,53	29,35	27,30	32,76
	Q3	34,13	43,68	40,95	40,98	42,32
	Q1	27,18	20,48	25,70	21,18	26,38
α_2 -МГ, ИЕ/мл	$M \pm m$	2,43 ± 0,13	2,01 ± 0,14	2,33 ± 0,20	2,01 ± 0,17	1,93 ± 0,12
	Me	2,50	1,92	1,96	1,62	1,75
	Q3	2,73	2,28	2,96	2,46	2,28
	Q1	2,16	1,38	1,37	1,18	1,31
		p	0,0105	0,2226	0,0127	0,0019
ККГ, мЕ/мл	$M \pm m$	231,7 ± 39,0	343,8 ± 20,8	342,4 ± 14,9	411,0 ± 22,6	346,9 ± 16,0
	Me	180,32	332,73	349,93	382,15	349,09
	Q3	261,82	396,51	408,01	471,69	436,36
	Q1	145,90	396,51	292,68	327,27	261,82
		p	0,0008	0,0005	0,0001	0,0009
КК, мЕ/мл	$M \pm m$	99,7 ± 21,1	178,2 ± 11,5	171,0 ± 9,5	186,0 ± 11,8	200,6 ± 11,4
	Me	84,20	160,00	167,28	185,40	175,25
	Q3	98,18	221,82	216,14	218,17	235,18
	Q1	56,18	130,91	131,00	140,91	139,64
		p	0,0003	0,0002	0,0001	0,0001
АПФ, мкмоль/(мин · л)	$M \pm m$	39,78 ± 2,35	58,61 ± 3,40	54,08 ± 3,62	55,75 ± 3,64	59,61 ± 2,82
	Me	38,15	58,35	49,00	50,01	58,23

	Q3	41,68	66,68	71,63	68,28	67,00
	Q1	35,01	41,69	36,67	39,18	45,01
	<i>p</i>		0,0005	0,0260	0,0089	0,0002

Примечание. *p* — достоверность различий с контролем.

Уровень АПФ в сыворотке крови доношенных и недоношенных новорожденных с гипоксической энцефалопатией не имел статистически значимых различий, но был достоверно выше по сравнению с его активностью у здоровых новорожденных ($p < 0,001$).

Основным ингибитором калликреина является α_1 -ПИ, недостаточная активность которого может приводить к повышенному протеолизу и неограниченному кининогенезу [1]. Изучение индивидуальной активности данного ингибитора представляет интерес для прогноза состояния протеолиза в дальнейшем. В связи с этим все новорожденные дети групп наблюдения в зависимости от активности α_1 -ПИ плазмы крови были разделены на подгруппы с его низкой, нормальной и высокой активностью (рисунок).

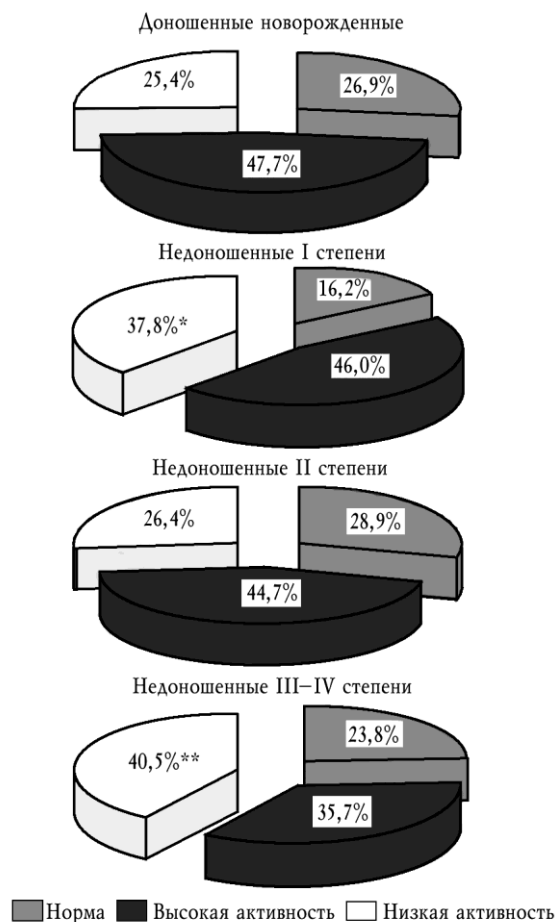


Рис. 1. Распределение детей с гипоксическим поражением ЦНС в зависимости от активности α_1 -ПИ плазмы крови. Достоверность различий групп недоношенных новорожденных (I—III) по сравнению с доношенными новорожденными (IV): * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$

Низкая активность α_1 -ПИ плазмы крови наблюдалась у 40,5% детей в группе глубоконедоношенных новорожденных, в то время как в группе доношенных новорожденных этот показатель составил 25,4% ($p = 0,0085$). По-видимому, данные изменения в группе недоношенных новорожденных обусловлены незрелостью этой системы и быстрым ее истощением в ответ на высокую активность ККС, что может косвенно свидетельствовать о нарушенных механизмах индивидуальной адаптации ребенка с ГИЭ в постнатальный период. Значимо низкая активность α_1 -ПИ плазмы крови может привести к потере основного контроля над КК и поддерживать пролонгированную чрезмерную активность кининогенеза [16]. При изучении активности α_2 -МГ в плазме крови выявлено его снижение во всех группах наблюдения, но наиболее значимо в группе доношенных новорожденных, где его активность была в 1,3 раза ниже контрольных значений ($p < 0,01$).

Таким образом, у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС в ранний неонатальный период имеется дисфункция ККС, РАС и ингибиторов протеолиза, которая характеризуется снижением уровня α_2 -МГ, недостаточно высокой активностью α_1 -ПИ, что способствует повышению активации кининогенеза и, как следствие, приводит к мобилизации выработки брадикинина и развитию вазодилатации сосудов головного мозга [13]. Эти изменения могут обуславливать повышение проницаемости сосудов головного мозга, нарушать церебральную гемодинамику и усугублять тяжесть патологического процесса. Повышение АПФ, вероятно, в данный период жизни является компенсаторной реакцией, направленной на стабилизацию сосудистого тонуса.

В возрасте 1 мес во всех группах новорожденных с гипоксической энцефалопатией происходило снижение активности компонентов калликреин-кининовой, ренин-ангиотензиновой систем (табл. 3). В группе доношенных новорожденных в возрасте 1 мес показана

тели активности ККГ и КК понизились, но при этом сохранялись на достоверно более высоких значениях ($p < 0,01$) по сравнению с показателями детей контрольной группы. Активность АПФ снизилась на 36% по сравнению с ранним неонатальным периодом и соответствовала показателям здоровых доношенных новорожденных. Активность α_2 -МГ плазмы крови была более высокой по сравнению с ранним неонатальным периодом, но оставалась ниже ($p < 0,05$) значений группы контроля. Изменение ингибиторной активности α_1 -ПИ в динамике неонатального периода было несущественным и соответствовало значениям здоровых новорожденных.

В группах недоношенных новорожденных в возрасте 1 мес достоверных различий показателей ККГ, КК в зависимости от срока гестации не выявлено. При этом в группе глубоконедоношенных новорожденных отмечались наиболее высокие показатели данных пептидов. Активность ингибиторов протеолиза плазмы во всех группах недоношенных детей с гипоксическим поражением ЦНС в возрасте 1 мес не имела статистически значимых изменений в динамике неонатального

периода и соответствовала уровню этого фермента здоровых новорожденных. В группе глубоконедоношенных новорожденных значения медианы активности α_2 -МГ были в 1,3 раза ниже контрольных показателей ($p < 0,05$). Активность АПФ в группах недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС в динамике неонатального периода характеризовалась снижением.

Таким образом, результаты исследований показали, что на протяжении неонатального периода у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС имеет место пролонгированная активация ККС, которая характеризуется высокими показателями ККГ и КК, особенно в группе глубоконедоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС. Длительная активация ККС может способствовать развитию церебральной гиперперфузии, усилению ишемии и, как следствие, развитию дистрофических процессов в тканях головного мозга [15]. Существенное значение для прогноза нарушений гемодинамики имеет высокая активность АПФ.

Таблица 3

Активность вазоактивных протеолитических систем крови новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией в возрасте 1 мес

Показатель		Контроль	I группа	II группа	III группа	IV группа
α_1 -ПИ, ИЕ/мл	$M \pm m$	32,52 ± 1,90	30,80 ± 1,61	32,54 ± 2,45	32,14 ± 1,84	36,29 ± 1,35
	Me	33,21	28,67	30,10	32,76	34,13
	Q3	38,69	35,49	40,95	40,51	40,95
	Q1	27,99	23,21	23,43	21,84	29,11
	p_1		0,2045	0,3722	0,4063	0,4063
	p_2		0,3911	1,0000	0,6434	0,3815
α_2 -МГ, ИЕ/мл	$M \pm m$	2,42 ± 0,13	2,37 ± 0,28	2,10 ± 0,17	2,18 ± 0,23	2,19 ± 0,23
	Me	2,30	1,98	1,91	1,76	1,98
	Q3	2,68	2,38	2,52	2,73	2,71
	Q1	2,13	1,50	1,37	1,23	1,37
	p_1		0,0365	0,0220	0,0373	0,0373
	p_2		1,0000	1,0000	0,0896	0,1691
ККГ, мЕ/мл	$M \pm m$	229,8 ± 17,1	262,7 ± 14,4	266,0 ± 10,8	291,9 ± 14,7	309,1 ± 16,2
	Me	210,16	257,71	261,99	281,78	290,91
	Q3	244,36	298,36	296,18	315,18	350,18
	Q1	180,16	210,66	245,14	234,90	240,00
	p_1		0,0776	0,0177	0,0105	0,0076
	p_2		0,0040	0,0003	0,0001	0,0438
КК, мЕ/мл	$M \pm m$	110,3 ± 14,3	131,4 ± 9,6	123,6 ± 7,2	148,3 ± 10,4	148,29 ± 8,98
	Me	87,27	109,90	113,83	130,70	130,91
	Q3	105,46	151,27	145,45	160,00	174,54
	Q1	79,13	97,67	87,27	115,00	100,51
	p_1		0,0303	0,0756	0,0023	0,0027
	p_2		0,0012	0,0004	0,0124	0,0001
АПФ, мкмоль/(мин · л)	$M \pm m$	38,11 ± 1,84	40,74 ± 2,07	49,83 ± 3,51	50,38 ± 2,53	38,24 ± 2,73
	Me	36,27	38,32	45,91	40,88	33,34

	Q3	40,88	49,18	60,01	48,34	38,45
	Q1	35,07	31,67	33,34	30,01	25,01
	p_1		0,8098	0,0513	0,2802	0,0897
	p_2		0,0001	0,6069	0,1336	0,0001

Примечание. p_1 — достоверность различий с контролем; p_2 — достоверность различий с 5—7-ми сут.

Состояние вазоактивных протеолитических систем детей с микробно-воспалительными заболеваниями органов мочевой системы

Обследовано 100 детей раннего возраста с микробно-воспалительными заболеваниями органов мочевой системы (ОМС), из них хронический первичный пиелонефрит был диагностирован у 60 детей, острый пиелонефрит — у 20 больных, инфекция мочевыводящих путей (ИМВП) — у 20 детей.

Исследование систем протеолиза при микробно-воспалительных заболеваниях ОМС у детей раннего возраста показало, что при остром пиелонефрите и при обострении хронического пиелонефрита отмечается достоверное повышение активности КК в 1,7—2 раза ($p < 0,05$; $p < 0,001$ соответственно) и снижение ККГ на 20,2—27,6% ($p < 0,001$; $p < 0,001$ соответственно) по сравнению с контролем (табл. 4). При достижении ремиссии хронического пиелонефрита активность КК снижалась в 1,4 раза, но оставалась выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), а ККГ повышалась на 13,1% и не отличалась от значения контроля.

При ИМВП активность КК и ККГ не отличалась от показателей детей контрольной группы, детей с острым пиелонефритом и была достоверно ниже, чем при обострении хронического пиелонефрита ($p = 0,05$). Полученные данные отражают участие ККС в воспалительном процессе при пиелонефрите, при котором происходит снижение уровня ККГ за счет контактной системы активации (КАС), выступающей пусковым механизмом, способствующим переходу ККГ в КК, являющийся плазменным медиатором воспаления и участвующий в регуляции межклеточных взаимодействий и повышении сосудистой проницаемости. Кроме того, КК вызывает активацию кининов (брадикинина), оказывающих мощное вазодилатирующее действие на сосуды почек, приводящее к полиурии, что может способствовать механической элиминации возбудителя из мочевой системы [17].

Изучение состояния РАС при микробно-воспалительных заболеваниях ОМС у детей раннего возраста показало, что при остром и хроническом пиелонефрите наблюдается статистически значимое повышение активности АПФ в 1,2—1,3 раза по сравнению с контрольной группой ($p = 0,019$; $p = 0,003$ соответственно),

Таблица 4

Активность показателей калликреин-кининовой и ренин-ангиотензиновой систем у детей раннего возраста с инфекционными заболеваниями органов мочевой системы

Показатель		Хронический пиелонефрит		Острый пиелонефрит	ИМВП	Контроль	$p_{\text{мл}}$	p парные
		Период обострения	Период ремиссии					
ККГ, МЕ/мл	$M \pm m$	226,77 ± 8,63	250,58 ± 16,77	222,56 ± 10,6	265,73 ± 14,79	303,8 ± 8,4	<0,001	$p_{1-5} < 0,001$
	Me	237	258	215	280	297		$p_{3-5} < 0,001$
	Q1	173	204	191	231	282		
	Q3	271	318	265	310	340		
КК, МЕ/мл	$M \pm m$	126,63 ± 6,39	97,84 ± 5,44	123,38 ± 10,0	90,8 ± 8,35	68,5 ± 2,5	<0,001	$p_{1-4} = 0,05$
	Me	129	93,6	113	83,8	63,7		$p_{1-5} < 0,001$
	Q1	91,5	82,1	84,1	66,2	61,1		$p_{2-5} < 0,001$
	Q3	149	116	162	110	74,2		$p_{3-5} < 0,001$
АПФ, мкмоль/(мин · л)	$M \pm m$	59,58 ± 1,80	53,13 ± 3,04	58,22 ± 2,75	46,09 ± 3,13	46,5 ± 2,3	<0,001	$p_{1-4} = 0,005$
	Me	59,3	54,2	56,8	46,3	46,2		$p_{1-5} = 0,003$
	Q1	52,4	47,6	46,4	35,8	40,5		$p_{2-5} < 0,02$
	Q3	69,5	59,2	69,1	54	51,2		$p_{3-4} = 0,024$ $p_{3-5} = 0,019$

α_1 -ПИ, ИЕ/мл	$M \pm m$	35,92 ± 1,18	35,95 ± 2,25	36,96 ± 1,57	34,55 ± 1,87	36,5 ± 1,5		
	Me	35,5	33,8	38,3	34,7	34,3		
	Q1	29,4	31,2	31,4	29,1	33,3	<0,9	—
	Q3	39,8	39,9	41	41,2	41,8		
α_2 -МГ, ИЕ/мл	$M \pm m$	2,47 ± 0,22	2,77 ± 0,30	2,51 ± 0,23	2,79 ± 0,27	3,3 ± 0,2	<0,025	$p_{1-5} = 0,06$
	Me	2,19	2,73	2,16	2,93	3		$p_{3-5} = 0,04$
	Q1	1,55	2,26	1,66	1,66	2,7		
	Q3	3,08	3,29	2,88	3,43	3,9		

а при достижении ремиссии хронического пиелонефрита активность АПФ снижалась в 1,1 раза, но оставалась высокой по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Изменений активности АПФ при ИМВП не отмечалось. Полученные данные свидетельствуют о том, что при хроническом пиелонефрите происходит активация РАС, приводящая к повышению внутриклубочкового давления и транзиторному нарушению клубочковой фильтрации почек за счет вазоконстрикторного эффекта АПФ. Благодаря кининазной активности АПФ катализирует распад брадикинина и препятствует его сосудорасширяющему действию посредством активации антитромбина (АТ II). Высокий уровень АПФ способствует повышению внутриклубочкового давления и возникновению микроальбуминурии. Сохранение высокой активности КК и АПФ в период ремиссии хронического пиелонефрита можно расценивать как неблагоприятный показатель.

Несмотря на достижение ремиссии заболевания, вазоактивные протеолитические системы остаются активированными, что может иметь неблагоприятные последствия. Объективно ответить на вопрос, как быстро и насколько полно произойдет нормализация показателей ККС и РАС, можно лишь при динамическом наблюдении за больными.

Изучение специфических ингибиторов протеиназы α_1 -ПИ и α_2 -МГ при воспалительных заболеваниях ОМС показало, что при остром пиелонефрите и при обострении хронического пиелонефрита имелось достоверное снижение активности α_2 -МГ ($p < 0,04$; $p < 0,05$ соответственно), а при достижении ремиссии хронического пиелонефрита и при ИМВП активность α_2 -МГ не отличалась от значения контрольной группы. Статистически достоверного изменения активности α_1 -ПИ при всех воспалительных заболеваниях ОМС по сравнению с группой контроля не отмечалось.

Известно, что белки-ингибиторы являются индикаторами острой фазы воспаления и их функция направлена на снижение избыточного протеолиза при

развитии патологических состояний [1, 2, 5, 7, 8, 10]. Поэтому снижение активности α_2 -МГ, который выступает главным регулятором активности КК, обуславливает высокий уровень КК в плазме крови и, соответственно, наиболее яркое проявление его патогенетических функций при пиелонефрите у детей.

Таким образом, при пиелонефрите у детей первых лет жизни отмечается активация ККС, проявляющаяся повышением активности КК, снижением уровня ККГ и α_2 -МГ, что отражает дисбаланс между вазоактивными протеолитическими ферментами и их ингибиторами в ответ на воспалительный процесс в почечной ткани и носит адаптационно-защитный характер. Также при пиелонефрите происходит активация РАС, в частности АПФ, который рассматривается как основной фактор, связывающий РАС и ККС. Он вызывает распад брадикинина и оказывает сосудосуживающее действие посредством активации АТ II. Стимулируя активацию макрофагов и фагоцитоза, АТ II усиливает процессы воспаления в поврежденной ткани.

Состояние вазоактивных протеолитических систем у детей и подростков с ожирением метаболическим синдромом

Все обследованные дети с ожирением были разделены на три группы. В 1-ю группу вошли 108 детей с нормальными показателями артериального давления (АД) и индексом инсулинорезистентности НОМА-R меньше 2,7, свидетельствующим о сохраненной чувствительности к инсулину. Во 2-й группе было 11 детей с артериальной гипертензией (АГ) I степени, подтвержденной суточным мониторингом АД [9], и с сохраненной чувствительностью к инсулину (НОМА-R меньше 2,7). В 3-ю группу вошли 10 детей с метаболическим синдромом (МС) в виде абдоминального типа ожирения (отношение окружности талии к окружности бедер $0,98 \pm 0,1$) с подтвержденной инсулинорезистентностью (НОМА-R более 2,7), показателями АД выше 90-го центиля для соответствующего пола и возраста и с

гипертриглицеридемией более 1,3 ммоль/л или показателями липопротеинов высокой плотности менее 1,03 ммоль/л (для мальчиков) и менее 1,3 ммоль/л (для девочек).

Результаты исследования показали увеличение активности калликреина у детей 1-й группы в 2,4 раза, 2-й группы в 3,8 раза, а в 3-й группе в 3,3 раза по сравнению с группой здоровых детей (табл. 5). Показатель детей 2-й и 3-й групп значительно превышал актив-

ность КК детей с ожирением без осложнений. Активность α_1 -ПИ не отличалась в 1-й и 2-й группах от показателей группы контроля и была достоверно повышена у детей с МС. Отмечена тенденция к снижению уровня активности α_2 -МГ во всех группах наблюдения. Показатели активности АПФ не имели значимых различий между исследуемыми группами, но превышали данные контрольной группы ($p < 0,05$).

Таблица 5

Состояние вазоактивных систем у детей с ожирением и метаболическим синдромом

Показатель	Здоровые дети	Дети с ожирением (1-я группа)	Дети с вегетосудистой дистонией по гипертоническому типу (2-я группа)	Дети с метаболическим синдромом (3-я группа)
КК, МЕ/мл	49,38 ± 3,11	116,59 ± 7,57* **	186,76 ± 14,28*	164,50 ± 16,34***
α_1 -ПИ, ИЕ/мл	30,03 ± 3,67	34,86 ± 1,90	26,91 ± 2,42	41,46 ± 4,04 ^Δ
α_2 -МГ, ИЕ/мл	3,95 ± 0,30	2,86 ± 0,21	2,52 ± 0,28	2,60 ± 0,19
АПФ, мкмоль/(мин · л)	29,41 ± 3,11	38,21 ± 1,92**	40,16 ± 4,17**	38,24 ± 3,20**

* Достоверность различий показателей по сравнению с 1-й группой ($p < 0,05$).

** Достоверность различий по сравнению с группой здоровых детей.

Заключение

Таким образом, можно отметить, что при АГ и МС у детей с ожирением отмечаются более выраженные нарушения состояния протеолитических вазоактивных систем за счет увеличения активности калликреина. Усиление активности ККС связано с повышенной потребностью в ангиогенезе увеличивающейся жировой ткани и носит компенсаторный характер [6]. Возможно, сопряженное повышение активности АПФ отражает реакцию на повышение активности КК и обусловлено ростом инсулинорезистентности, что клинически проявляется формированием АГ.

В целом калликреин-кининовая система крови является центральным звеном гуморальных систем организма, имеющих большое значение в регуляции церебральной и почечной гемодинамики. Нарушение общего и местного кровообращения занимает одно из ведущих мест в патогенезе многих заболеваний в детском возрасте. Сосуды головного мозга и почек наиболее чувствительны к воздействию кининов, что определяет течение гипоксических поражений ЦНС новорожденных, формирование АГ при ожирении и МС, исход нефропатий микробно-воспалительного генеза. При всех изучаемых заболеваниях имеет место дисба-

ланс систем протеолиза и ингибиторов, что выражается повышением активности протеиназы (калликреина) на фоне недостаточной активности ингибиторов. Данный механизм является компенсаторным на первых этапах болезни, но в дальнейшем определяет ее прогрессирование наряду с активацией АПФ. Показатели данных систем могут использоваться для прогнозирования течения заболеваний.

Литература

1. Веремеенко К.Н. Протеолитические ферменты и их ингибиторы. Новые области применения в клинике // Врач. дело. 1994. № 31. С. 8—13.
2. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии. Киев: Здоровье, 1988. 200 с.
3. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Экспресс-метод определения активности ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови // Клинич. лаб. диагностика. 1998. № 1. С. 11—13.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 495 с.
5. Гомазков О.А. Типы реагирования калликреин-кининовой системы при различных функциональных и патологических изменениях в организме // Патол. физиология и эксперим. терапия. 1982. № 1. С. 70—76.
6. Гомазков О.А. Пептиды в кардиологии. Биохимия. Физиология. Патология. Информатика. Анализ. М., 2000. С. 144.
7. Дубровин А.В., Муромцев А.В., Новикова Л.И. α_2 -

- Макроглобулин: современное состояние вопроса // Клинич. лаб. диагностика. 2000. № 6. С. 3—7.
8. Зорин Н.А., Зорина В.Н. Белки семейства макроглобулинов в механизмах инфицирования // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2004. № 3. С. 105—112.
 9. Комитет экспертов Всероссийского общества кардиологов. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. 2001. № 7.
 10. Магомедова М.П., Коровина Н.А. Калликреин-кининовая система при патологических состояниях у детей // Педиатрия. 1995. № 3. С. 102—106.
 11. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Унифицированный метод определения активности α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина в сыворотке крови // Вопр. мед. химии. 1979. № 4. С. 494—499.
 12. Пасхина Т.С., Кринская А.В. Упрощенный пробирочный метод определения содержания калликреина и калликреиногена // Вопр. мед. химии. 1974. Т. 20, вып. 6. С. 660—663.
 13. Суровикина М.С. Клиническое значение изменения активности калликреин-кининовой системы крови // Врач. 1995. № 3. С. 7—10.
 14. Ткачук В.А. Клиническая биохимия. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 688 с.
 15. Чувакова Т.К. Нейрохимические нарушения при гипоксически-ишемической энцефалопатии у недоношенных новорожденных детей [Электронный ресурс]. Электрон. текст. дан. Режим доступа: <http://www.aiha.com>
 16. Яровая Г.А. Калликреин-кининовая система: новые факты и концепции (обзор) // Вопр. мед. химии. 2001. № 1. С. 20—38.
 17. Campbell D.J. Toward understanding the kallikrein-kinin system: insights from measurement of the kinin peptide // Braz. J. Med. Biol. Res. 2000. V. 33, № 6. P. 665—770.
 18. Cole T.J., Bellizzi M.C., Flegal K.M., Dietz W.H. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey // BMJ. 2000. V. 320. P. 1240—1243.
 19. Zimmet P., Alberti G., Kaufman F. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents // Lancet. 2007. 369: 2059—2961.

Поступила в редакцию 25.06.2009 г.

Утверждена к печати 28.10.2009 г.

Сведения об авторах

Е.И. Кондратьева — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

Т.Е. Тропова — канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

Г.А. Суханова — д-р мед. наук, профессор кафедры биохимии СибГМУ (г. Томск).

А.А. Терентьева — канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

Т.С. Кривоногова — д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

В.В. Горев — канд. мед. наук, ассистент кафедры педиатрии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

Н.П. Степаненко — канд. мед. наук, зав. детским отделением Томского НИИ курортологии и физиотерапии ФМБА России (г. Томск).

Е.Ю. Тютева — канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Тропова Татьяна Евгеньевна, тел.: 8-903-950-41-81, 8 (3822) 53-10-12; e-mail: eukon@inbox.ru