

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.Р. Егорова, Е.И. Кондратьева, А.А. Терентьева

ХАРАКТЕРИСТИКА ВАЗОАКТИВНЫХ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ СИСТЕМ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМ ВТОРИЧНЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

УДК 616.61-092-073.43:616.62-009.-053.2

Вазоактивные протеолитические системы участвуют в регуляции различных физиологических систем организма и развитии многих патологических состояний. В данной работе исследована активность калликреина, калликреиногена, ангиотензинпревращающего фермента, а₁-протеиназного ингибитора, а₂-макроглобулина у детей раннего возраста с хроническим вторичным пиелонефритом.

При хроническом вторичном пиелонефrite, независимо от вида врожденной патологии почек, отмечается активация вазоактивных протеолитических систем, что может иметь диагностическое и прогностическое значение.

Ключевые слова: калликреин, калликреиноген, ангиотензинпревращающий фермент, а₂-макроглобулин, дети раннего возраста.

Vasoactive proteolytic systems are involved in the regulation of various physiological systems and the development of many pathological states. In this work we investigated the activity of kallikrein, kallikreinogen, angiotensin-converting enzyme, a₁-proteinase inhibitor, a₂-macroglobulin in infants with chronic secondary pyelonephritis.

In chronic secondary pyelonephritis, no matter what type of congenital renal disease, there is activation of vasoactive proteolytic systems that may have diagnostic and prognostic significance.

Keywords: kallikrein, kallikreinogen, angiotensin-converting enzyme, a₂-macroglobulin, infants.

Введение. В патогенезе многих заболеваний, в том числе при нефропатиях различного генеза, важную роль отводят состоянию вазоактивных протеолитических систем плазмы крови. Особое место среди них принадлежит калликреин-кининовой (ККС) и ренин-ангиотензиновой (PAC) системам. Компоненты ККС одними из первых реагируют на повреждение и участвуют в развитии воспалительной реакции [1-10]. Основным ферментом PAC является ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который является ключевым связующим звеном PAC и ККС. Он хорошо известен как фермент, регулирующий кровяное давление и участвующий в целом ряде процессов, протекающих в организме [1-10].

Важную роль в регуляции протеолитических систем играют специфические белки-ингибиторы, обладающие свойством связывать протеолитические ферменты. Особый интерес вызывает а₂-макроглобулин (а₂-МГ) и а₁-протеиназный ингибитор (а₁-ПИ), которые являются одними из основных естественных ингибиторов сериновых протеиназ плазмы крови. Они обладают высоким сродством к калликреину и угнетают его, являются индикаторами острой фазы воспаления [2, 3, 5-7, 9, 10].

Цель исследования – изучить активность вазоактивных протеолитических систем у детей раннего возраста с

хроническим вторичным пиелонефритом.

Материалы и методы исследования. Обследовано 49 детей раннего возраста с хроническим вторичным пиелонефритом (33 ребенка в период обострения и 16 детей в период ремиссии заболевания). Контрольную группу составили 40 практически здоровых детей того же возраста.

Обследование детей проведено в нефрологическом отделении МЛПУ ДБ №1 г. Томска согласно медико-экономическим стандартам (МЭС) обследования детей с нефропатиями, а также исследовано состояние калликреин-кининовой и ренин-ангиотензиновой систем с определением активности калликреина (КК) и калликреиногена (ККГ) по методу Т.С. Пасхиной (1974 г.), ангиотензинпревращающего фермента по методу П.П. Голикова (1998 г.), а₁-протеиназного ингибитора и а₂-макроглобулина по методу В.Ф. Нартиковой (1979 г.).

Диагноз пиелонефрит верифицирован на основании анамнеза и данных обследования в соответствии с классификацией, предложенной М. Я. Студеникным (1982 г.).

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием программы статистической обработки материала «Statistica 6,0 для Windows». Для определения достоверности различий качественных признаков использован анализ таблиц сопряженности с вычислением точного значения критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Различия между сравниваемыми группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Исследование состояния калликреин-

кининовой системы у детей раннего возраста при хроническом вторичном пиелонефrite показало, что в период обострения заболевания отмечается достоверное повышение активности КК в 2,2 раза ($p_{1-3} < 0,001$) и снижение ККГ на 24% ($p_{1-3} < 0,001$) по сравнению с контрольной группой (табл.1). В период ремиссии хронического вторичного пиелонефрита активность КК снижалась, а ККГ – повышалась, но оба достоверно отличались от контрольной группы ($p_{2-4} = 0,013$ и $p_{2-4} < 0,001$ соответственно).

Изучение состояния ренинангиотензиновой системы показало, что у детей при остром и хроническом вторичном пиелонефrite в период обострения наблюдается статистически значимое повышение активности АПФ в 1,3 и 1,2 раза соответственно по сравнению с контрольной группой ($p_{1-3} < 0,001$), а при достижении ремиссии хронического пиелонефрита активность АПФ снижается в 1,1 раза, но остается высокой по сравнению с показателем практически здоровых детей ($p_{2-3} < 0,016$) (табл. 1).

Исследование активности показателей калликреин-кининовой системы при хроническом вторичном пиелонефrite в зависимости от вида врожденной патологии почек показало, что в период обострения заболевания на фоне гидroneфроза и пиелэктомии активность КК достоверно повышается в 1,7 раза ($p_{1-5} < 0,001$, $p_{3-5} < 0,001$), а активность ККГ снижается на 23 и 25% соответственно ($p_{1-5} < 0,043$, $p_{3-5} < 0,001$) по сравнению с контролем (табл.2). Статистически значимых отличий активности КК и ККГ в период ремиссии заболевания, в зависимости от вида врожденной патологии почек, по сравнению с контрольной группой не выявлено.

Таблица 1

Активность показателей калликреин-кининовой системы у детей с хроническим вторичным пиелонефритом

Показатель	Хронический вторичный ПН		Контрольная группа n=40 (3)
	Период обострения n=33 (1)	Период ремиссии n=16 (2)	
ККГ, МЕ/мл	M±m	224,99±9,92	250,58±16,77
	Me	235,8	258
	Q3	173,16	204
	Q1	268,37	318
	p _{М,г.}	0,44	
	p _{парные}	-	
	p _{норма}	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,013	
КК, МЕ/мл	M±m	126,20±7,33	97,84±5,44
	Me	127,52	93,6
	Q3	93,18	82,1
	Q1	147,05	116
	p _{М,г.}	0,048	
	p _{парные}	p ₁₋₂ =0,02	
	p _{норма}	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	
АПФ, МКМОЛЬ/МИН·Л	M±m	60,20±2,16	53,13±3,04
	Me	61,68	54,2
	Q3	54,31	47,6
	Q1	69,9	59,2
	p _{М,г.}	0,12	
	p _{парные}	-	
	p _{норма}	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,016	

Примечание. ПН – пиелонефрит; достоверность различий между детьми с хроническим вторичным ПН: p₁₋₃ – в период обострения и здоровыми, p₂₋₃ – в период ремиссии и здоровыми.

Таблица 2

Активность калликреиногена (ККГ) и калликреина (КК) у детей раннего возраста с хроническим вторичным пиелонефритом в зависимости от вида врожденной патологии почек

Показатель	Хронический ПН на фоне гидронефроза		Хронический ПН на фоне пиелоэктазии		Контрольная группа n=40 (5)
	Период обострения n= 7 (1)	Период ремиссии n=4 (2)	Период обострения n=22 (3)	Период ремиссии n=12 (4)	
ККГ, МЕ/мл	M±m	229,58±28,41	260,06±35,77	221,90±11,82	247,42±19,79
	Me	235,8	227,77	217,625	224,175
	Q3	159,99	218,18	173,16	202,355
	Q1	292,665	301,95	266,36	319,175
	p _{М,г.}	0,001			
	p _{парные}	p ₁₋₅ =0,043	p ₃₋₅ <0,001		
	p _{норма}				
КК, МЕ/мл	M±m	131,98±14,50	101,74±14,17	128,47±8,92	96,54±5,92
	Me	127,52	92,215	131,72	93,6
	Q3	122,145	81,67	95,34	79,1
	Q1	139,085	121,81	147,05	117,8
	p _{М,г.}	0,001			
	p _{парные}	p ₁₋₅ <0,001	p ₃₋₅ <0,001		
	p _{норма}				
АПФ, МКМОЛЬ/ МИН·Л	M±m	60,13±5,95	47,34±10,26	60,54±2,38	55,06±2,4
	Me	61,68	47,925	59,98	54,155
	Q3	55,21	30,005	54,31	48,33
	Q1	67,825	64,68	69,38	58,22
	p _{М,г.}	0,001			
	p _{парные}	p ₁₋₅ <0,001, p ₃₋₅ <0,001, p ₄₋₅ =0,003			

Примечание. ПН – пиелонефрит; достоверность различий между детьми с хроническим вторичным ПН: p₁₋₅ – на фоне гидронефроза в период обострения и здоровыми, p₃₋₅ – на фоне пиелоэктазии в период обострения и здоровыми.

Полученные данные отражают участие ККС в воспалительном процессе при пиелонефрите, при котором происходит снижение уровня ККГ за счет контактной системы активации (КАС),

которая является пусковым механизмом, способствующим переходу ККГ в КК, который является плазменным медиатором воспаления и участвует в регуляции межклеточных взаимодействий

твий 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 эпиминации возбудителя из мочевой системы [9, 10].

При хроническом вторичном пиелонефрите на фоне гидронефроза и пиелоэктазии в период обострения активность АПФ достоверно повышается равнозначно в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой (p₁₋₅< 0,001, p₃₋₅< 0,001) (табл. 2). В период ремиссии хронического вторичного пиелонефрита на фоне пиелоэктазии активность АПФ остается достоверно высокой (p₄₋₅=0,003), а на фоне гидронефроза не отличается от контрольной группы.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при хроническом вторичном пиелонефрите происходит активация РАС, приводящая к повышению интрагломерулярного 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 ангиотензина II (АТ II).

Сохранение высокой активности КК и АПФ в период ремиссии хронического пиелонефрита можно расценить как неблагоприятный показатель. Объективно ответить на вопрос, как быстро и насколько полно произойдет нормализация показателей ККС и РАС, можно лишь при динамическом наблюдении за больными.

Изучение активности специфических ингибиторов протеиназ при хроническом вторичном пиелонефрите в период обострения показало, что активность α2-макроглобулина (α2-МГ) достоверно понижается на 28% (p₁₋₄=0,001), а в период ремиссии повышается и статистически не отличается от значения контрольной группы (табл. 3).

Активность α2-макроглобулина при хроническом пиелонефрите на фоне гидронефроза и пиелоэктазии в период обострения достоверно снижается на 44 и 28% соответственно (p₁₋₅=0,036, p₃₋₅=0,037). В период ремиссии заболевания активность α2-МГ не отличается от контрольной группы (табл. 4).

Активность α1-протеиназного ингибитора (α1-ПИ) при хроническом вторичном пиелонефрите не имела достоверных различий по сравнению с контрольной группой, поэтому данные не приводятся.

Таблица 3

Активность α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) у детей раннего возраста с хроническим вторичным пиелонефритом

Показатель		Хронический вторичный пиелонефрит	Контрольная группа	
α_2 -МГ, ИЕ/мл	период обострения n=33 (1)	период ремиссии n=16 (2)	n=40 (3)	
	M±m	2,36±0,25	2,77±0,30	3,28±0,16
	Me	1,9	2,73	3,1
	Q3	1,4	2,26	2,48
	Q1	3,05	3,29	4,1
	p _{MF}		0,29	
	p _{парные}		–	
			$p_{1-3}=0,001$	

Примечание. p_{1-3} – достоверность различий между детьми с хроническим вторичным пиелонефритом в период обострения и контрольной группой.

Таблица 4

Активность α_2 -макроглобулина у детей раннего возраста с хроническим вторичным пиелонефритом в зависимости от вида врожденной аномалии развития почек

Показатель		Хронический пиелонефрит на фоне гидронефроза	Хронический пиелонефрит на фоне пиелоэктазии	Контрольная группа n=40 (5)	
α_2 -МГ, ИЕ/мл	Период обострения n=7 (1)	Период ремиссии n=4 (2)	Период обострения n=22 (3)	Период ремиссии n=12 (4)	
	M±m	1,84±0,33	1,82±0,53	2,34±0,31	3,55±0,35
	Me	1,82	1,92	1,81	3,06
	Q3	1,27	0,91	1,4	2,46
	Q1	2,45	2,73	3,07	3,59
	p _{MF}		0,002		
	p _{парные}		$p_{1-5}=0,036$	$p_{3-5}=0,037$	

Примечание. Достоверность различий между детьми с хроническим вторичным пиелонефритом: p_{1-5} – на фоне гидронефроза в период обострения заболевания и контрольной группой, p_{3-5} – на фоне пиелоэктазии в период обострения заболевания и контрольной группой.

Известно, что белки-ингибиторы являются индикаторами острой фазы воспаления и их функция направлена на снижение избыточного протеолиза при развитии патологических состояний. Поэтому снижение активности α_2 -МГ, который является главным регулятором активности калликреина, обуславливает высокий уровень калликреина в плазме крови и, соответственно, наиболее яркое проявление его патогенетических функций при пиелонефрите.

Заключение. Таким образом, при хроническом вторичном пиелонефrite у детей раннего возраста, независимо от вида врожденной аномалии развития почек, 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 адаптивно-защитный характер. Снижение активности α_2 -МГ, который является главным регулятором активности калликреина, обуславливает высокий уровень калликреина в плазме крови и,

соответственно, наиболее яркое проявление его патогенетических функций при пиелонефрите.

Также при хроническом вторичном пиелонефрите происходит активация РАС, в частности АПФ, который обладает кининазной активностью – катализирует распад брадикинина и препятствует его сосудорасширяющему действию, а также оказывает вазоконстрикторное действие посредством активации ATII. Стимулируя активацию макрофагов и фагоцитоза, ангиотензин II усиливает процессы воспаления в поврежденной ткани.

Литература

- Альтшуллер Б.Ю. Клинико-диагностическое значение определения сывороточной активности ангиотензинпревращающего фермента / Б. Ю. Альтшуллер, А. П. Ройтман, В. В. Долгов // Клин. лаб. диагностика. – 2001. – № 7. – С. 23–27.
- Altshuler B.Yu. Clinical and diagnostic significance of determination of serum angiotensin converting enzyme activity / B.Yu. Altshuler, A.P. Roitman, V.V. Dolgov // Clin. lab. diagnosis. - 2001.-№7.-P.23-27.
- Ваганова Т.В. Клинико-диагностическое значение вазоактивных систем при нефропатиях у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Ваганова – Томск, 2007. – 22 с.
- Vaganova T.V. Clinical and diagnostic significance of vasoactive systems in nephropathies in children: author. dis. ... cand. med. science / T.V. Vaganova - Tomsk, 2007. - 22 p.
- Горев В.В. Состояние протеолитических систем сосудистого эндотелия и церебральной гемодинамики у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. В. Горев – Томск, 2008. – 24 с.
- Gorev V.V. Status of proteolytic systems of the vascular endothelium and cerebral hemodynamics in infants with hypoxic damage of CNS: author. dis. ... cand. med. science / V.V. Gorev - Tomsk, 2008. - 24 p.
- Елисеева Ю. Е. Ангиотензинпревращающий фермент, его физиологическая роль / Ю. Е. Елисеева // Вопр. мед. химии. – 2001. – Т. 47, № 1. – С. 43-54.
- Eliseeva Yu.E. Angiotensin-converting enzyme, its physiological role / Yu.E. Eliseeva / / Quest. med. chemistry. - 2001. - Vol. 47, № 1. - P. 43-54.
- Жабин С.Г. Макроглобулины плазмы крови: структура, биологическая активность, клиническое использование / С. Г. Жабин, А. А. Терентьев, В. С. Горин. – Новосибирск, 1999. – 252 с.
- Zhabin S.G. Macroglobulins of the blood plasma: structure, biological activity, the clinical use / S.G. Zhabin, A.A. Terentyev, V.S. Gorin. - Novosibirsk, 1999. – 252 p.
- Клинико-генеалогические и биохимические механизмы формирования диабетической нефропатии у детей / Кондратьева Е.И., Пузырев В.П., Суханова Г.А. и др.// Проблемы эндокринологии . – 2005. – Т. 51, № 1. – С. 30-34.
- Clinical, genealogical and biochemical mechanisms of diabetic nephropathy formation in children / Kondratyeva E.I., Puzyrev V.P., Sukhanova G.A. etc. // Problems of Endocrinology. - 2005. - Vol. 51, № 1. - P. 30-34.
- Ткачук В.А. Клиническая биохимия. – М.: ГЭОТАР – МЕД, 2002. – 688 с.
- Tkachuk V.A. Clinical Biochemistry. - Moscow: GEOTAR - MED, 2002. – 688 p.
- Чумакова О.В., Кузнецова А.В., Руденская Г.Н. Активность эндогенных протеиназ при гломерулонефрите у детей / О.В. Чумакова, А.В. Кузнецова, Г.Н. Руденская // Вопр. мед. химии. – 1999. – № 5. – С. 11–18.
- Chumakova O.V., Kuznetsova A.V., Rudenskaya G.N. Activity of endogenous proteases in glomerulonephritis in children / O.V. Chumakova, A.V. Kuznetsova, G.N. Rudenskaya / / Quest. med. chemistry. - 1999. - № 5. - P. 11-18.
- Яровая Г.А. Калликреин-кининовая система и ингибиторы протеолиза плазмы крови при различных нефропатиях у детей / Г.А. Яровая, Н.А. Коровина, М.П. Магомедова // Вопр. мед. химии. – 1994. – № 3. – С. 16-18.
- Yarovaya G.A. Kallikrein-kinin system and blood plasma proteolysis inhibitors in various nephropathies in children / G.A. Yarovaya, N.A. Korovina, M.P. Magomedova / / Quest. med. chemistry. - 1994. - № 3. - P.16-18.
- Яровая Г.А. Калликреин-кининовая система : новые факты и концепции (обзор) / Г.А. Яровая // Вопр. мед. химии. – 2001. – № 1. – С. 5-10.
- Yarovaya G.A. Kallikrein-kinin system: new facts and concepts (review) / G.A. Yarovaya / / Quest. med. chemistry. - 2001. - № 1. - P. 5-10.