Активность калликреин-кининовой системы у больных железодефицитной анемией

Жилкова Н.Н.

Activity of kallikrein-kinin system at patients with asiderotic anemia

Zhilkova N.N.

Владивостокский государственный медицинский университет, г. Владивосток

© Жилкова Н.Н.

Цель исследования — изучить состояние калликреин-кининовой системы (ККС) и ингибиторов протеиназ у больных железодефицитной анемией до и после лечения. Обследовано 58 больных железодефицитной анемией до лечения и в динамике через 3 нед. Состояние ККС оценивали по уровню калликреина, прекалликреина, α_1 -ингибитора протеиназ (α_1 -ИП), α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) в плазме крови, исследованных хроматографическим методом Т.С. Пасхиной с соавт. и унифицированным энзиматическим методом В.Ф. Нартиковой и Т.С. Пасхиной.

У больных железодефицитной анемией имеется повышение активности ККС. Выявлены различия ее изменений в зависимости от длительности заболевания. При незначительном сроке болезни отмечается регламентируемая активация ККС, ее стабильное состояние. После проведенного лечения у больных с анемией средней степени тяжести происходит нормализация всех параметров ККС, у больных с тяжелой анемией сохраняется высокая активность α_1 -ИП. Длительное течение анемии привело к развитию патологического типа активации, который сохранился у больных и после лечения.

Выявлено, что степень выраженности активации ККС и ее восстановление после проведенного лечения зависят от длительности и тяжести заболевания.

Ключевые слова: калликреин, прекалликреин, α_1 -ингибитор протеиназ, α_2 -макроглобулин, железодефицитная анемия, плазма крови.

The aim of investigation is to study the state of kallikrein-kinin system (KKS) and proteinase inhibitors at patients with asiderotic anemia prior to and after the treatment. 58 patients with asiderotic anemia prior to the treatment and in dynamics after 3 weeks have been examined. KKS state has been estimated by kallikrein, prekallikrein, proteinase α_1 -inhibitor (α_1 -I) and α_2 -macroglobulin (α_2 -MG) levels in blood plasma having been investigated by Paskhina's et al. chromatographic method and by Nartikova's and Paskhina's unified enzymatic method.

Patients with asiderotic anemia had the rise of KKS activity. Its change differences depending on the disease duration have been revealed. At short disease duration a regulated KKS activation and its stable state have been marked. After the treatment at patients with medium severity degree it happens a normalization of all KKS parameters, at patients with serious anemia the high activity of α_1 -I persists. The continuous treatment of anemia has led to the development of pathological type activation that had persisted at patients after the treatment.

It has been revealed that the degree of KKS activation intensity and its renewal after the implemented treatment depended on the duration and severity of the disease.

Key words: kallikrein, prekallikrein, proteinase α_1 -inhibitor, α_2 -macroglobulin, asiderotic anemia, blood plasma.

УДК 616.155.194.8

Введение

Железодефицитная анемия (ЖДА) является одной из наиболее частых патологий, встречаю-

щихся во врачебной практике. Она занимает первое место среди 38 самых распространенных заболеваний человека [2]. По данным ВОЗ, число людей с дефицитом железа во всем мире достигает 200 млн человек [4]. Снижение гемоглобина способствует появлению гемической гипоксии, ведущей к энергетическому дефициту и метаболическим нарушениям в организме [1]. Однако их диагностика и пути устранения при данной патологии изучены недостаточно.

Калликреин-кининовая система (ККС) крови является центральным звеном в комплексе гуморальных систем, регулирующих гомеостаз и осуществляющих адаптивно-защитные реакции организма, активно участвующих в снабжении органов и тканей кислородом при гипоксических состояниях [5]. Одним из важнейших факторов активации ее является ишемия тканей [8]. В этой связи несомненный интерес представляет оценка состояния ККС и ингибиторов протеиназ у больных железодефицитной анемией до и после проводимого лечения.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 58 больных с железодефицитной анемией: 46 женщин и 12 мужчин. Длительность ЖДА составила от 1 года до 9 лет. Диагноз заболевания верифицировали на основании характерной клинической картины (сочетание признаков анемического и сидеропенического синдромов) и лабораторных данных: наличие гипохромной анемии со снижением цветового показателя ниже 0,85, преобладание в мазке крови микроцитов и их гипохромия, снижение уровня сывороточного железа (при анемии средней степени тяжести $7,16 \pm 0,44$ мкмоль/л, при тяжелой — $4,82 \pm 0,26$ мкмоль/л), повышение общей железосвязывающей способности сыворотки (соответственно, 79,64 и 84,17 мкмоль/л), снижение содержания в сыворотке ферритина (15,14 и 11,47 мкг/л соответственно). Анемия средней степени тяжести имела у 26 пациентов, тяжелая — у 32. Гематологическим критерием тяжести анемии считали степень снижения уровня гемоглобина крови (от 90 до 70 г/л — анемия средней степени тяжести, менее 70 г/л — тяжелая анемия). Больных до 40 лет

было 23, старше 40 лет — 35. До лечения 49 больных предъявляли жалобы на повышенную утомляемость (19 — с анемией средней степени тяжести и 30 — с тяжелой), 48 — на сердцебиение (17 и 31 соответственно) и 53 — на тканевые проявления дефицита железа: койлонихию, дисфагию, недержание мочи при смехе, кашле (23 и 30 пациентов соответственно). Терапия проводилась преимущественно пероральными препаратами железа, основным из которых был сорбифер дурулес (100—200 мг/сут).

Были проанализированы изменения калликреин-кининовой системы у больных железодефицитной анемией в зависимости от возраста пациентов, тяжести и длительности заболевания. Обследование проводилось при поступлении в стационар и в динамике через 3 нед.

Состояние ККС оценивали по уровню калликреина (К), прекалликреина (ПК), α_1 -ингибитора протеиназ

(α_1 -ИП), α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) в плазме крови, исследованных хроматографическим методом Т.С. Пасхиной с соавт. [7] и унифицированным энзиматическим методом В.Ф. Нартиковой и Т.С. Пасхиной [6].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием прикладного пакета анализа табличного редактора Microsoft Excel 2002. Проверка нормальности выборок проводилась с помощью оценок коэффициентов асимметрии и эксцесса. Рассчитывались средняя выборки и ошибка средней ($M \pm m$). Достоверность различий для зависимых и независимых выборок между двумя средними оценивалась по t -критерию Стьюдента. Степень связи между изучаемыми признаками определялась с помощью коэффициента корреляции (r) по формуле Пирсона для количественных данных. Различия сравниваемых показателей принимались за достоверные результаты при $p < 0,05$ (95%).

Результаты и обсуждение

При поступлении в стационар у всех больных железодефицитной анемией выявлены достоверные признаки повышения активности калликреин-кининовой системы (табл. 1). Это проявлялось в повышении уровня калликреина, прекалли-

реина и вовлечении в процесс ингибиторного звена. Более высокие цифры К и ПК наблюдались при анемии средней степени тяжести, их ингибиторов — при тяжелой анемии. После проведенного лечения у больных как со среднетяжелой, так и с тяжелой ЖДА отмечалась нормализация уровня калликреина плазмы крови при сохранении высокого уровня ПК, α_1 -ИП и α_2 -МГ.

Мы не обнаружили достоверных возрастных различий в показателях ККС и их ингибиторов у больных ЖДА.

Выявлен различный тип активации ККС при неодинаковой длительности заболевания.

У пациентов с анемией средней степени тяжести (табл. 2) и длительностью ЖДА менее 2 лет (первая группа) имелось повышение уровня К (выше нормы в 1,49 раза, $p < 0,01$), снижение ПК (ниже нормы в 1,16 раза, $p < 0,05$) при высокой активности ингибиторов протеиназ. Активность α_1 -ИП превышала норму в 1,88 раза ($p < 0,001$), α_2 -МГ — в 1,86 раза ($p < 0,001$). У больных с длительностью заболевания более 2 лет (вторая группа) имелся иной тип реагирования ККС.

Таблица 1

Показатели ККС у больных железодефицитной анемией ($M \pm m$)

Показатель	Степень тяжести			
	Средняя		Тяжелая	
	До лечения ($n = 26$)	После лечения ($n = 23$)	До лечения ($n = 32$)	После лечения ($n = 29$)
Калликреин ($79,261 \pm 2,542$) нмоль · мин ⁻¹ · мл ⁻¹	125,092 ± 6,017***	70,727 ± 4,684	116,630 ± 4,821***	88,579 ± 3,950
Прекалликреин ($373,698 \pm 12,459$) нмоль · мин ⁻¹ · мл ⁻¹	464,824 ± 16,004***	455,983 ± 21,422**	453,182 ± 18,096**	435,730 ± 17,917**
α_1 -ИП ($28,400 \pm 1,063$) ИЕ/мл	50,369 ± 2,897***	40,081 ± 3,505**	52,071 ± 3,582***	48,431 ± 2,627***
α_2 -МГ ($3,241 \pm 0,132$) ИЕ/мл	5,810 ± 0,347***	4,841 ± 0,259***	4,753 ± 0,262***	4,314 ± 0,210***

Примечание. n — число больных; p — достоверность различий показателей больных и в контрольной группе:

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Таблица 2

Показатели ККС у больных железодефицитной анемией среднетяжелого течения с различной длительностью заболевания ($M \pm m$)

Показатель	Длительность заболевания			
	До 2 лет		Более 2 лет	
	До лечения ($n = 12$)	После лечения ($n = 10$)	До лечения ($n = 14$)	После лечения ($n = 13$)
Калликреин ($79,261 \pm 2,542$) нмоль · мин ⁻¹ · мл ⁻¹	118,129 ± 10,500**	68,439 ± 5,551	134,870 ± 9,096***	73,419 ± 6,264
Прекалликреин ($373,698 \pm 12,459$) нмоль · мин ⁻¹ · мл ⁻¹	321,334 ± 17,148*	397,998 ± 21,098	602,597 ± 19,567**	510,656 ± 16,344**
α_1 -ИП ($28,400 \pm 1,063$) ИЕ/мл	53,313 ± 2,657***	36,060 ± 3,761	45,617 ± 4,114**	43,621 ± 3,527**
α_2 -МГ ($3,241 \pm 0,132$) ИЕ/мл	6,014 ± 0,349***	4,004 ± 0,367	5,617 ± 0,295***	5,597 ± 0,335***

Примечание. n — число больных; p — достоверность различий показателей больных и в контрольной группе:

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Уровень К (больше нормы в 1,7 раза, $p < 0,001$) оказался несколько выше, чем у больных первой группы, однако эта разница не носит достоверного характера. Величина ПК отличалась значительно не только от контрольных цифр ($p < 0,001$), но и от этого показателя при более коротком анамнезе болезни ($p_1 < 0,001$). Активность α_1 -ИП и α_2 -МГ превышала контрольные величины (в 1,61, $p < 0,01$, и 1,73 раза, $p < 0,001$, соответственно), однако они оказались несколько ниже, чем у больных первой группы. После лечения у пациентов с длительностью ЖДА до 2 лет произошла нормализация всех исследуемых нами параметров ККС: К, ПК, α_1 -ИП и α_2 -МГ. При более длительном течении анемии отмечалась нормализация уровня калликреина при сохранении высоких показателей ПК, α_1 -ИП и α_2 -МГ (выше контрольных цифр в 1,37 раза, $p < 0,001$, в 1,54 раза, $p < 0,01$, в 1,73 раза, $p < 0,001$, соответственно).

У больных тяжелой ЖДА (табл. 3) с длительностью заболевания до 2 лет уровень К превышал нормальные цифры в 1,38 раза ($p < 0,05$), α_1 -ИП — в 1,91 ($p < 0,001$) и α_2 -МГ — в 1,24 раза ($p < 0,05$), величина ПК оказалась ниже нормы в 1,21 раза ($p < 0,05$). У пациентов с более длительным анамнезом все показатели ККС превышали нормальные величины: К — в 1,58 раза ($p < 0,001$), ПК — в 1,6 раза ($p < 0,001$), α_1 -ИП — в 1,71 раза ($p < 0,001$) и α_2 -МГ — в 1,68 раза ($p < 0,001$). После лечения больных с длительностью заболевания менее 2 лет отмечена нормализация уровня К, ПК и α_2 -МГ. Активность α_1 -ИП осталась высокой (выше нормы в 1,58 раза, $p < 0,01$). При длительности заболевания более 2 лет нормализации каких-либо компонентов ККС не отмечено, сохранилась высокая активность калликреин-кининовой системы.

Таблица 3

Показатели ККС у больных железодефицитной анемией тяжелого течения с различной длительностью заболевания ($M \pm m$)

Показатель	Длительность заболевания			
	До 2 лет		Более 2 лет	
	До лечения ($n = 12$)	После лечения ($n = 10$)	До лечения ($n = 20$)	После лечения ($n = 19$)
Калликреин (79,261 $\pm$ 2,542) нмоль $\cdot$ мин ⁻¹ $\cdot$ мл ⁻¹	109,185 $\pm$ 10,290*	81,677 $\pm$ 3,178	125,040 $\pm$ 11,112**	96,200 $\pm$ 6,919*
Прекалликреин (373,698 $\pm$ 12,459) нмоль $\cdot$ мин ⁻¹ $\cdot$ мл ⁻¹	307,880 $\pm$ 25,589*	335,574 $\pm$ 27,761	597,205 $\pm$ 32,089**	532,502 $\pm$ 36,194**
α_1 -ИП (28,400 $\pm$ 1,063) ИЕ/мл	54,373 $\pm$ 4,531***	44,309 $\pm$ 4,148	48,645 $\pm$ 4,183***	50,575 $\pm$ 4,119***
α_2 -МГ (3,241 $\pm$ 0,132) ИЕ/мл	4,017 $\pm$ 0,323*	2,967 $\pm$ 0,252	5,461 $\pm$ 0,443***	5,559 $\pm$ 0,502***

Примечание. n — число больных; p — достоверность различий показателей больных и в контрольной группе:

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Итак, у больных железодефицитной анемией до лечения имела активизация калликреин-кининовой системы. Достоверных различий в ее показателях у пациентов с анемией средней степени тяжести и тяжелой анемией обнаружить не удалось. Существует определенная динамика изменений состояния ККС, зависящая от длительности болезни. У пациентов с коротким анамнезом ЖДА активизация носила регламентируемый харак-

тер, имелось стабильное состояние системы, что проявлялось снижением уровня ПК с переходом его в активный К и повышением активности ингибиторов протеиназ [3]. Это подтверждается имеющимися корреляционными связями между компонентами ККС. Существует средней степени отрицательная корреляционная зависимость между величинами К и ПК (у больных со среднетяжелым течением анемии $r = -0,53$, с тяжелым течением $r = -0,50$), поло-

жительная связь ПК и α_2 -МГ ($r = 0,69$ и $0,71$ соответственно). Несомненное влияние на состояние ККС оказывала повышенная активность α_1 -ИП, на что указывала имеющаяся корреляционная зависимость между К и α_1 -ИП (при среднетяжелой анемии $r = 0,66$, при тяжелой — $r = 0,56$), ПК и α_1 -ИП ($r = 0,5$ и $0,6$ соответственно). Взаимное влияние ингибиторов протеиназ до лечения было слабым, недостоверным.

При увеличении длительности ЖДА произошли изменения во взаимоотношениях компонентов ККС. При сохранении высокой активности ингибиторного звена и имеющихся корреляционных связях между параметрами α_1 -ИП и К (при среднетяжелом течении заболевания $r = 0,67$, при тяжелом — $r = 0,57$), α_1 -ИП и ПК ($r = 0,55$ и $0,51$ соответственно) и α_2 -МГ и ПК ($r = 0,73$ и $0,80$ соответственно) не отмечалось нормализации величин калликреина и прекалликреина, даже произошло их повышение. Исчезли корреляционные связи между К и ПК, характеризующие их взаимное влияние. Существующее повышение как К и ПК, так и их ингибиторов у пациентов с длительным анамнезом железодефицитной анемии свидетельствует о патологическом состоянии ККС, торможении системы, когда в ответ на высокую активность ингибиторов протеиназ не происходит изменений уровня прекалликреина и калликреина.

После проведенного лечения произошли изменения в показателях ККС. При длительности заболевания менее 2 лет у больных со среднетяжелой железодефицитной анемией наблюдается нормализация всех параметров ККС, у пациентов с тяжелым течением заболевания сохраняется высокий уровень активности α_1 -ИП. Связь между К и ПК стала более выраженной (при среднетяжелом течении заболевания $r = -0,65$, при тяжелом течении $r = -0,63$). Усилилось влияние активности ингибиторов протеиназ на уровень ПК плазмы крови, на что указывает более сильная, чем до лечения, корреляционная зависимость между ним и α_2 -МГ (при анемии средней степени тяжести $r = 0,84$, при тяжелой анемии — $r = 0,83$). Непосредственного влияния α_1 -ИП на уровень калликреина и прекалликреина плазмы крови после лечения выявить не удалось. Его воздействие у больных с железодефицитной анемией,

вероятно, опосредовано α_2 -МГ, так как между ними появилась средней степени корреляционная зависимость (при анемии средней тяжести $r = 0,58$, при тяжелой анемии $r = 0,42$).

У больных с длительным анамнезом среднетяжелой железодефицитной анемии после лечения отмечалась нормализация величины калликреина плазмы крови. По-видимому, значительное влияние оказала высокая активность α_1 -ИП, так как у больных появилась отрицательная корреляционная связь между ними ($r = -0,77$). Ослабло влияние α_1 -ИП на величину ПК. Имеющаяся после лечения тяжелой степени ЖДА корреляционная зависимость между активностью α_2 -МГ и уровнем ПК плазмы крови ($r = 0,89$) не привела к нормализации ПК, что свидетельствует о появлении разобщенности параметров ККС при ее длительном раздражении.

У пациентов с длительным анамнезом тяжелой железодефицитной анемии после проведенного лечения нормализации каких-либо параметров ККС не отмечено, ее активность оставалась высокой. Ослабление взаимного влияния высоких показателей α_1 -ИП и ПК ($r = 0,36$), α_2 -МГ и ПК ($r = 0,33$), появившиеся отрицательные корреляционные связи между α_1 -ИП и К ($r = -0,57$), α_2 -МГ и К ($r = -0,45$) свидетельствуют о разобщении параметров ККС и снижении чувствительности К и ПК к системе ингибирования.

Выводы

1. У больных железодефицитной анемией имеет место активация калликреин-кининовой системы с вовлечением ингибиторного звена.
2. Тип реагирования ККС зависит от длительности заболевания.
3. При незначительном сроке ЖДА отмечается регламентируемая активация ККС, характеризующаяся сохранением связей внутри системы. Длительное течение болезни способствует появлению патологического

типа реагирования ККС, свидетельствующего о ее торможении и нарушении в системе «протеиназы — ингибиторы протеиназ».

4. Лечение, проводимое больным с длительностью заболевания менее 2 лет, ведет к нормализации состояния ККС (с сохранением высокой активности α_1 -ИП у больных с тяжелым течением болезни). Изменения ККС у длительно болеющих имеют более стабильный характер и сохраняются после проводимого лечения.

Литература

1. *Василенко В.Х., Фельдман С.Б., Хитров Н.К.* Миокардиодистрофия. М.: Медицина, 1989.
2. *Воробьев П.А.* Анемический синдром в клинической практике. М.: Ньюдиамед-АО, 1998.
3. *Гомазков О.А., Комиссаров Н.В.* Типы реагирования калликреин-кининовой системы крови при различных функциональных и патологических состояниях // Пат. физиол. и эксп. терапия. 1982. < 1. С. 70—76.
4. *Дворецкий Л.И.* Железодефицитные анемии. М.: Ньюдиамед-АО, 1998.
5. *Магомедова М.П., Коровина Н.А.* Калликреин-кининовая система при патологических состояниях у детей // Педиатрия. 1995. < 3. С. 102—106.
6. *Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С.* Унифицированный метод определения α_1 -антитрипсина и α_2 -микроглобулина в плазме (сыворотке) крови // Вопр. мед. химии. 1979. < 24 (4). С. 494—499.
7. *Пасхина Т.С., Якубовская Р.И., Баженова Г.Е.* Модифицированный хроматографический метод определения каллекреина и прекаллекреина в плазме (сыворотке) крови человека: Методические рекомендации. М., 1984.
8. *Удуд В.В., Каиров Г.Т., Карпов А.Б. и др.* Оценка резервных возможностей калликреин-кининовой системы крови здоровых людей // Клин. лабораторная диагностика. 1998. < 5. С. 9—10.

Поступила в редакцию 20.04.2003 г.