

УДК 616.233/. 24 – 007. 17 – 053. 4 – 074: 577. 152. 34

Сенаторова Г.С., Черненко Л.М., Без'язична Н.В.

## АКТИВНІСТЬ ПРОТЕЇНАЗ ВАЗОКОНСТРИКТОРНОЇ ДІЇ У ДІТЕЙ ІЗ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ

Харківський національний медичний університет

*У статті наведені результати аналізу рівнів протеїназ вазоконстрикторної дії в дітей із бронхолегеневою дисплазією. Показано, що система протеїназа-інгібітор протеїназ відіграє істотну роль у виникненні кардіоваскулярних ускладнень при бронхолегеневій дисплазії у дітей.*

Ключові слова: бронхолегенева дисплазія, протеїнази вазоконстрикторної дії, кардіоваскулярні ускладнення, діти.

Із розвитком технологій виходжування й респіраторної підтримки недоношених новонароджених одночасно зі зниженням смертності відмічається зростання розвитку бронхолегеневої дисплазії (БЛД) у дітей [1, 2, 3].

Однією із важливіших умов, які визначають своєрідність патологічних процесів у легенях новонароджених, є те, що вони виникають у один із найбільш критичних періодів життя дитини, коли відбувається перебудова функціональних систем, насамперед, дихання та кровообігу, поступове їхнє дозрівання [4]. Протягом багатьох років бронхолегенева дисплазія вважалась привілеєм періоду новонародженості, передусім, недоношених дітей. У подальшому показано, що значення БЛД виходить за межі неонатології [1, 5].

Завдяки тісному морфофункціональному взаємозв'язку обструктивні чи рестриктивні зміни при хронічних захворюваннях дихальної системи призводять до ранніх порушень легенево-серцевих відносин, результатом чого є гіпоксична легенева вазоконстрикція, механічне звуження судин і обструкція судинного легеневого ложа, що, в свою чергу, призводить до легеневої гіпертензії та формування хронічної серцевої недостатності [6]. Це має вирішальне значення для прогнозу захворювання як у дітей, так і дорослих.

На цей час однією з найсуттєвіших проблем пульмонології, в тому числі й дитячої, є пошук шляхів, що дозволять загальмувати прогресування хронічного захворювання легень. Тому продовжується пошук більш чутливих, тонких маркерів подальшого враження клітин та поступового зниження функції легень. З цього приводу останніми роками зростає цікавість дослідників до протеаз, що можна пояснити високою клініко-діагностичною інформативністю визначення їхнього рівня при багатьох патологічних процесах [7, 8].

Відомо, що утворення ангіотензину II проходить двома шляхами: класичним – за участі реніну й ангіотензин-перетворювального ферменту, а також альтернативним тканинним – за участі серії нових ангіотензину II-утворювальних протеаз (хімази, тоніну, тканинного активатора плазміногену, катепсину G). Саме хімазозалежний (альтернативний) шлях утворення ангіотензину II, виявлений у судинах, серці й нирках, привертає все більшу увагу дослідників, які зазначають

участь цих протеїназ у формуванні кардіоваскулярних ускладнень [9].

### Мета

Визначити активність протеїназ вазоконстрикторної дії та їхню участь у формуванні кардіоваскулярних ускладнень в дітей із бронхолегеневою дисплазією.

### Матеріали й методи

Дослідження проводилося на кафедрі педіатрії №1 та неонатології ХНМУ (зав. кафедри – д.мед.н., професор Г.С.Сенаторова) на базі Обласного центру діагностики та лікування бронхолегеневої дисплазії у дітей КЗОЗ «Обласна клінічна дитяча лікарня м. Харкова» (головний лікар – к.мед.н., доцент Г.Р.Муратов; керівник центру – к.мед.н. О.Л.Логвінова).

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). Діагноз бронхолегеневої дисплазії було встановлено згідно міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду (шифр R27.0). Критерії тяжкості визначалися за класифікацією клінічних форм бронхолегеневих захворювань дітей Російського респіраторного суспільства (2009 р.) [10].

Досліджували активність нетрипсिनотипічних протеїназ (НТПП), хімази, тоніну, а також їхніх інгібіторів –  $\alpha$ -2-макроглобуліну ( $\alpha$ -2-МГ) та трипсинінгібіторну активність  $\alpha$ -1-інгібітору протеїназ (ТІА  $\alpha$ -1-ІП) з використанням високочутливого ( $10^{-9}$  –  $10^{-10}$  г) ферментативного методу, який розроблено у ДУ «Інститут терапії імені Л.Т.Малої АМН України» (Самохіна Л.М., 1997, 2001, 2002, 2004) [11]. Роботу було виконано згідно з етичними принципами медичного дослідження, що проводяться на людях, які були прийняті Гельсінською декларацією.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою статистичного пакету програми Statistica 7.0. Для вибірок з розподілом, що не відповідає закону Гауса, визначали медіану (Me) й інтерквартильний розмах (Lq – нижній квартиль; Uq – верхній квартиль). Для порівняння двох вибірок використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (MU). Різницю параметрів, що порівнювали за двома точками, вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ . Підчас співставлення показників, які характери-

зувалися порівнянням більше ніж 2 точок, використовували дисперсійний аналіз Краскела-Уолліса, а відмінності вважали вірогідними з урахуванням поправки Бонферроні (при  $p^{\wedge}=p/k$ , де  $k$  – кількість парних порівнянь).

### Результати та їх обговорення

Під час аналізу змін вазоконстрикторних протеїназ у дітей 1-ої групи відзначили, що активність НТПП і тоніну суттєво не відрізнялися від показників у здорових дітей (усі  $p>0,05$ ), однак активність хімази вірогідно вища, в порівнянні із групою контролю ( $p<0,05$ ) (табл. 1).

Таблиця 1  
Активність протеїназ вазоконстрикторної дії в сироватці крові обстежених дітей

Показник	1-а група (n=29)	2-а група (n=16)	3-я група (n=15)	Група контролю (n=12)
	Me (Lq; Uq)	Me (Lq; Uq)	Me (Lq; Uq)	Me (Lq; Uq)
НТПП, мг/л/год.	0,095 (0,060; 0,190)	0,090 (0,071; 0,155)	0,070 (0,055; 0,160)	0,110 (0,090; 0,145)
Тонін, Е мкмоль субстр/хв.	0,594 (0,078; 2,673)	2,231 (0,259; 3,426)	0,344 (0,000; 2,409) <sup>^</sup>	2,012 (1,175; 3,107)
Хімаза, Ех10 <sup>-3</sup> нмоль субстр/хв	3,104 (0,753; 4,264) <sup>^</sup>	2,184 (1,384; 2,902)	0,000 (0,000; 2,001)	0,851 (0,047; 2,869)
$\alpha$ -2-МГ, г/л год	0,25 (0,22; 0,43) <sup>^^</sup>	0,30 (0,23; 0,49) <sup>^^</sup>	0,28 (0,20; 0,30)	0,20 (0,17; 0,29)
ТІА $\alpha$ -1-ІП, г/л год	7,75 (7,30; 7,90)	7,65 (7,32; 7,71)	7,80 (7,30; 7,89)	7,67 (7,53; 7,83)

Примітка. <sup>^</sup> - при порівнянні з контролем  $p<0,05$ ; <sup>^^</sup> - при порівнянні з контролем  $p<0,01$

Вірогідне підвищення рівня  $\alpha$ -2-МГ ( $p<0,01$ ) на фоні відсутності змін активності ТІА  $\alpha$ -1-ІП ( $p>0,05$ ) можна розглядати як захист від зростання саме активності хімази, тому що цей інгібітор відіграє більш важливу роль у пригніченні хімази, ніж  $\alpha$ -1-ІП [7]. Наявність вірогідних позитивних кореляційних зв'язків між рівнем  $\alpha$ -2-МГ і активністю тоніну ( $r = + 0,43$ ,  $p=0,017$ ) та хімази ( $r = + 0,78$ ,  $p=0,0000$ ) на фоні відсутності підвищення рівня тоніну може свідчити про достатню участь даного інгібітору в пригніченні зазначеного ферменту вазоконстрикторної дії. Підвищення активності хімази в сироватці крові дітей із класичною формою БЛД ілюструє активацію тканинного шляху утворення ангіотензину II, що може сприяти розвитку вазоконстрикторних механізмів формування й прогресування кардіоваскулярних ускладнень [7].

У сироватці крові дітей 2-ої групи відзначалося вірогідне зростання лише рівня  $\alpha$ -2-МГ ( $p<0,01$ ). Підвищення активності  $\alpha$ -2-МГ, відсутність збільшення ТІА  $\alpha$ -1-ІП в сироватці крові у дітей із новою формою БЛД, наявність вірогідного позитивного кореляційного зв'язку між рівнями  $\alpha$ -2-МГ і НТПП ( $r = + 0,48$ ,  $p=0,05$ ) та хімази ( $r = + 0,79$ ,  $p=0,0002$ ) в сироватці крові не виключають участі інгібіторів в пригніченні надлишкової активності протеїназ.

У дітей 3-ої групи зафіксовано вірогідне зменшення рівня тоніну ( $p<0,05$ ) – протеїнази вазоконстрикторної дії, яка бере участь у альтернативному шляху утворення ангіотензину II безпосередньо з ангіотензину без істотних змін рівня інгібіторів порівняно з контролем (усі  $p>0,05$ ). Також визначено вірогідний позитивний кореляційний зв'язок між активністю хімази та  $\alpha$ -2-МГ ( $r = +0,50$ ;  $p=0,05$ ), що на фоні відсутності підвищення рівня протеїназ вазоконстрикторної дії може свідчити про достатню участь даного інгі-

бітору в пригніченні ферментів вазоконстрикторної дії. Крім того, виявлений вірогідний негативний кореляційний зв'язок між активністю  $\alpha$ -2-МГ та ТІА  $\alpha$ -1-ІП ( $r = - 0,53$ ;  $p=0,05$ ). Такий характер змін інгібіторів протеїназ сприяє пригніченню протеолізу, особливо за участю трипсиноподібних ферментів. Тобто, у дітей із БЛД доношених  $\alpha$ -2-МГ, пригнічує протеоліз у значній мірі без необхідності залучення  $\alpha$ -1-ІП, що вказує на природну захищеність організму від активації протеолізу. Відсутність підвищення активності цього інгібітору відображає більшу можливість участі НТПП в формуванні вазоконстрикторних ефектів. Підтвердженням цього є вірогідний сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем НТПП та активністю хімази ( $r = + 0,73$ ;  $p=0,001$ ), що може демонструвати витрачання вказаних протеїназ на утворення ангіотензину II, вичерпання можливостей їх синтезу та/або вивільнення і розвиток тканинних вазоконстрикторних ефектів за умови тривалого формування патологічного процесу.

Під час множинного порівняння статистичних характеристик активності протеїназ та їхніх інгібіторів було визначено, що критерій Краскла-Уолліса високо значущий за такими параметрами як хімаза ( $H = 9,09$ ;  $p=0,0280$ ) та  $\alpha$ -2-МГ ( $H = 8,61$ ;  $p=0,0349$ ). Це дає право стверджувати, що статистичні характеристики відповідних показників різних груп вірогідно відрізняються між собою, а рівень активності хімази і  $\alpha$ -2-МГ у сироватці крові залежить від належності пацієнтів до тієї чи іншої групи.

Для визначення участі протеїназ вазоконстрикторної дії у формуванні кардіоваскулярних подій було проведено аналіз взаємозв'язків між рівнем зазначених протеїназ та частотою патології серцево-судинної системи. Згідно з обчисленнями існує взаємозв'язок між підвищеним

рівнем хімази та наявністю діастолічної дисфункції лівого шлуночка ( $\chi^2 = 3,89$ ;  $p=0,049$ ) у дітей 1-ої групи. Крім того встановлено, що дана патологія формується у 3,8 рази частіше, ніж у дітей без підвищення рівня цього вазоконстриктору. Таким чином можна стверджувати, що відносна кількість хворих із наявністю діастолічної дисфункції лівого шлуночка зростає під час збільшення рівня хімази в сироватці крові дітей із класичною формою БЛД. Також було з'ясовано зв'язок між підвищеним рівнем тоніну та наявністю тривалої тахікардії ( $\chi^2 = 4,9$ ;  $p=0,02$ ), так що у дітей із класичною формою БЛД при підвищеному рівні тоніну тахікардія зустрічається у 6,9 разів частіше, ніж у дітей без підвищення рівня зазначеної протеїнази.

### Висновки

1. У дітей із бронхолегеневою дисплазією встановлено наявний дисбаланс системи протеїназа-інгібітор протеїназ, що на перших етапах, виконуючи «програму природного захисту від надмірної активності протеолізу», створює структурні (гістологічні) умови для подальшого поглиблення патологічного процесу.

2. У дітей із класичною формою бронхолегеневої дисплазії встановлено зв'язок між підвищеним рівнем протеїназ вазоконстрикторної дії та наявністю діастолічної дисфункції лівого шлуночка і тривалої тахікардії, що відображають розвиток вазоконстрикторних механізмів формування й прогресування кардіоваскулярних ускладнень.

Перспективним є дослідження системи протеїназа-інгібітор протеїназ у дітей із бронхолеге-

невою дисплазією з метою попередження виникнення кардіоваскулярних ускладнень, що необхідно ураховувати під час клінічного менеджменту за даним контингентом дітей.

### Література

1. Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией / Д.Ю. Овсянников, Л.Г. Кузьменко // Руководство для практикующих врачей. – М., 2010. – С. 151.
2. Охотникова Е.Н. Бронхолегочная дисплазия как предиктор формирования хронической патологии органов дыхания у детей / Е.Н. Охотникова, Е.Е. Шунько // Здоров'я України. – №1 (23). – 2009. – С.46-49.
3. Сенаторова А.С. Бронхолегочная дисплазия у детей. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения / А.С. Сенаторова, О.Л. Логвинова, Г.Р. Муратов, Г.А. Золотухина [и др.] // Современная педиатрия. – №1. – 2010. – С.105-112.
4. Козарезов С.Н. Современные представления о бронхолегочной дисплазии у детей (часть 2) / С.Н. Козарезов // Медицинский журнал. – 2007. – №4.
5. Шишко Г.А. Современные подходы к ранней диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии / Г.А. Шишко, Ю.А. Устинович // Учебно-методическое пособие для врачей. – Минск, 2006. – 31 с.
6. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких / Чучалин А.Г. – СПб. : Невский диалект, 1998. – 509 с.
7. Веремеенко К.Н. Протеолиз в норме и при патологии / К.Н. Веремеенко, О.П. Голобородько, А.И. Кизим. – К. : Здоровье. – 1988. – 198 с.
8. Веремеенко К.Н. Протеолитические ферменты и апоптоз / К.Н. Веремеенко, В.Е. Досенко, В.С. Нагибин // Український біохімічний журнал. – 2003. – Т.75, №6. – С. 10-24.
9. Макеева Н.І. Система «протеїназа-інгібіторпротеїназ» у дітей з початковою стадією хронічного захворювання нирок / Н.І. Макеева, Г.С.Сенаторова, Л.М. Самохіна // Здоровье ребенка. – 2009. – №3. – С.51-54.
10. Геппе Н.А. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей / Н.А. Геппе, Н.Н. Розина, И.К. Волков, Ю.Л. Мизерницкий // Московский НИИ педиатрии и детской хирургии. – Практическая медицина. – 2009.
11. Самохіна Л.М. Способ определения активности протеиназ или их ингибиторов в биологических жидкостях / Л.М. Самохіна, А.А. Дубинин // МПК G 01 № 33/48, С 12 Q 1/38; Заявка № 4654144 от 22.02.89 г. – Патент России № 1655991 от 20.01.94 г.

### Реферат

АКТИВНОСТЬ ПРОТЕИНАЗ ВАЗОКОНСТРИКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

Сенаторова А.С., Черненко Л.Н.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, протеиназы вазоконстрикторного действия, кардиоваскулярные осложнения, дети.

В статье приведены результаты анализа уровней протеиназ вазоконстрикторного действия у детей с разными формами бронхолегочной дисплазии. Показано, что система протеиназа-ингибитор протеиназ играет существенную роль в возникновении кардиоваскулярных осложнений при бронхолегочной дисплазии.

### Summary

VASOCONSTRICTIVE PROTEINASE ACTIVITY IN CHILDREN WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

Senatorova G.S., Chernenko L. M., Beziazychna N.V.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, vasoconstricting proteinase, cardiovascular consequences, children.

The development of the technologies in special nursery care and respiratory support of premature newborns has resulted in the decrease of mortality rate along with the increase of prevalence of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in children. One of the most important conditions which determine pathologic processes in the lungs of newborns is that they develop in one of the most critical period of a child's life during rearrangement of functional systems, first of all, respiration and blood circulation and their gradual maturation. Over the period of many years bronchopulmonary dysplasia was considered to be a condition which affects newborns, premature newborns in particular. Subsequently it has been shown that the significance of BPD falls beyond the scope of neonatology.

Due to close morphofunctional interrelation, obstructive or restrictive changes in chronic diseases of the respiratory system lead to early disorders of cardiopulmonary ratio, which result in hypoxic pulmonary vasoconstriction, mechanic narrowing of vessels and obstruction of vascular pulmonary bed, which in its turn result in pulmonary hypertension and development of chronic cardiac insufficiency. It is critical for the disease prognosis both in children and in adults.

The aim is to determine the activity of proteinases of vasoconstrictive and adaptogenic action and their

participation in the development of unfavorable course of bronchopulmonary dysplasia in children.

**Materials and methods.** 60 children aged from 1 month to 3 years were examined, among them 29 patients were found to have classical form of BPD (1<sup>st</sup> group), 16 patients had new form of BPD (2<sup>nd</sup> group), 15 patients had BPD of mature newborns (3<sup>rd</sup> group). Bronchopulmonary dysplasia was diagnosed according to international classification of diseases 10<sup>th</sup> edition (code P27.0). Severity criteria were determined according to classification of clinical forms of bronchopulmonary diseases in children of Russian Respiratory Society (2009). The development of high-sensitivity ( $10^{-9}$  –  $10^{-10}$ g) enzyme method, which was elaborated in State Institution «L. T. Malaya Institute of Therapy at the Academy of Medical Science of Ukraine» (L. M. Samokhina, 1997, 2001, 2002, 2004) allowed to study trypsin-inhibitory activity of  $\alpha$ -1-inhibitor of proteinases (TIA  $\alpha$ -1-IP) and the activity of proteinases of vasoconstrictive action (non-trypsin-like proteinases (NTP), chymase, tonin) and adaptogenic action (calpain) in blood serum, and also of their inhibitors –  $\alpha$ -2-macroglobulin ( $\alpha$ -2-MG) and trypsin-inhibitory activity. Statistical processing of the received data was carried out with the help of statistical package of the program Statistica 7.0.

**Results and their discussion.** During the analysis of vasoconstrictive proteinases changes in the 1<sup>st</sup> group children it was determined that NTP and tonin activity didn't significantly differ from the indices in healthy children (all  $p > 0,05$ ), however chymase activity was definitely more significant in comparison with the control group ( $p < 0,05$ ). The significant increase in  $\alpha$ -2-MG level ( $p < 0,01$ ) against the background of absence of changes in TIA  $\alpha$ -1-IP ( $p > 0,05$ ) activity can be regarded as protection, in particular, from an increase in chymase activity as this inhibitor plays a more important role in chymase inhibition than  $\alpha$ -1-IP. The presence of statistically significant positive correlation relationship between  $\alpha$ -2-MG level and activity of tonin ( $r = + 0,43$ ,  $p = 0,017$ ) and chymase ( $r = + 0,78$ ,  $p = 0,0000$ ) against the background of absence of an increase in tonin level can be indicative of a sufficient role of this inhibitor in down-regulation of the specified vasoconstrictive enzyme. An increase in chymase activity in blood serum of children with classic form of BPD demonstrates the activation of tissue pathway of angiotensin II formation, which can contribute to the development of vasoconstrictive mechanisms of formation and progression of cardiovascular complications.

Blood serum of the 2<sup>nd</sup> group children demonstrated a statistically significant increase in only  $\alpha$ -2-MG ( $p < 0,01$ ) level. The increase in  $\alpha$ -2-MG activity, absence of an increase in TIA  $\alpha$ -1-IP in blood serum of children with the new form of BPD, presence of statistically significant positive correlation relationship between  $\alpha$ -2-MG and NTP ( $r = + 0,48$ ,  $p = 0,05$ ) and chymase ( $r = + 0,79$ ,  $p = 0,0002$ ) levels in blood serum leaves open the possibility of inhibitors participation in down-regulation of excessive proteinase activity.

The 3<sup>rd</sup> group children demonstrated a statistically significant decrease in tonin level ( $p < 0,05$ ), a vasoconstrictive proteinase which takes part in alternative route of angiotensin II formation directly of angiotensin, without substantial changes in the level of inhibitors as compared to the control (all  $p > 0,05$ ). There has also been determined a statistically significant positive correlation relationship between the activity of chymase and  $\alpha$ -2-MG ( $r = + 0,50$ ;  $p = 0,05$ ) which, against the background of absence of an increase in vasoconstrictive proteinases activity, can be indicative of a sufficient participation of this inhibitor in down-regulation of vasoconstrictive enzymes. Besides, there has been detected a statistically significant negative correlation relationship between the activity of  $\alpha$ -2-MG and TIA  $\alpha$ -1-IP ( $r = - 0,53$ ;  $p = 0,05$ ). Such a character of changes in proteinase inhibitors contributes to proteolysis inhibition, especially with the participation of trypsin-like enzymes. That is, in full-term children with BPD  $\alpha$ -2-MG inhibits proteolysis in great measure without having to involve  $\alpha$ -1-IP, which is indicative of natural protection of the organism from proteolysis activation. The absence of an increase in this inhibitor activity reflects a higher possibility of NTP participation in vasoconstrictive effects development. It is confirmed by statistically significant strong positive correlation relationship between the level of NTP and the activity of chymase ( $r = + 0,73$ ;  $p = 0,001$ ), which can suggest that the specified proteinases were spent on angiotensin II formation and that the possibility of their synthesis was depleted and/or tissue vasoconstrictive effects developed and released due to prolonged formation of pathologic process. Multiple comparison of the statistical characteristics of proteinases and their inhibitors activity determined that Kruskal-Wallis test was highly significant by such indices as chymase ( $H = 9,09$ ;  $p = 0,0280$ ) and  $\alpha$ -2-MG ( $H = 8,61$ ;  $p = 0,0349$ ). This provides evidence that statistical characteristics of the corresponding indices of the different groups fairly differ against each other and chymase and  $\alpha$ -2-MG activity level in blood serum depends on the group to which the patients belong. It is commonly known that BPD outcome can be influenced by a number of factors, among them is, first of all, immaturity of lung tissue, gestation term and low body mass at birth in particular. This, in its turn, results in inability of proper spontaneous respiration and children require long-term artificial lung ventilation. An increase in calpains activity in blood serum of patients with BPD can be connected with a transition to the development of structural and functional changes in lung tissue or vessels. Imbalance between proteinases of adaptogenic action and their inhibitors creates conditions for intensification of destructive processes providing other proteinases are involved and this creates conditions for pathologic process progression. The development of vasoconstrictive mechanisms of the formation and progression of cardiovascular complications in children with BPD can be associated with an increased tonin activity. An increased level of mean pulmonary artery pressure can be considered to be a manifestation of secondary pulmonary hypertension, which plays an important role in fast development of cardiovascular complications. The cause of acceleration of cardiovascular disorder development and its progression in patients with BPD can be conditioned by tissue hypoxia, which promotes activation of vasocon-

strictive factors and apoptosis which by all means should be considered when planning individual clinical monitoring for children with BPD.

Conclusion. Children with bronchopulmonary dysplasia have been found to manifest the imbalance of proteinase-proteinases inhibitor system, which at the first stages, performing the «program of natural protection from excessive proteolysis activity», creates structural (histologic) conditions for further intensification of pathologic process. The study of proteinase-proteinases inhibitor system in children with bronchopulmonary dysplasia is of great potential for preventing complications and unfavorable course, which should be considered at clinical management of these patients.

УДК 616-071+616.12-008.331.1+616.12-009.72+616-056.52+616-002.78

Середюк Н.М., Вацеба М.О.

## **РОЛЬ МАРКЕРІВ СИМТЕМНОЇ ІМУНОЗАПАЛЬНОЇ АКТИВАЦІЇ, ЛЕПТИНУ ТА АДИПОНЕКТИНУ У ПЕРЕБІГУ ЕСЕНЦІАЛЬНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ, ОЖИРІННЯМ ТА ПОДАГРОЮ**

ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет" м. Івано-Франківськ. Україна

*Під спостереженням було 90 хворих, з яких 60 з есенціальною АГ II ступеня із супутньою ІХС, ожирінням та подагрою та 30 з есенціальною АГ II ступеня із супутньою ІХС, без ожиріння та подагри. У хворих на артеріальну гіпертензію II ступеня в поєднанні з ішемічною хворобою серця, ожирінням та подагрою, рівень лептину суттєво збільшується у порівнянні з хворими на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ІХС за відсутності ожиріння та подагри, така динаміка є паралельна росту ІМТ. У хворих з коморбідними станами (АГ, ІХС, ожиріння та подагра) рівень адипонектину суттєво знижується. Отримані дані засвідчують, що значення рівнів адипонектину, лептину, інтерлейкіну-6 та СРБ можна вважати прогностичними чинниками кардіометаболічного ризику, що впливають на перебіг артеріальної гіпертензії, за наявності супутньої ішемічної хвороби серця, ожиріння та подагри.*

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ожиріння, подагра, лептин, адипонектин

*Робота є фрагментом комплексної роботи кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» «Клініко-патогенетичні особливості перебігу та лікування артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця при поєднанні їх з супутніми захворюваннями внутрішніх органів та системи крові» (№ державної реєстрації 0112U003864).*

### **Вступ**

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається однією з найважливіших проблем сучасної охорони здоров'я України, з огляду на її поширеність серед осіб різних вікових категорій і несприятливу прогностичну значущість. В Україні поширеність АГ становить 29,6% серед жителів міст і 36,9% – серед сільського населення [6]. В Україні в 2012 році нараховується 12,3 млн. хворих з АГ, з них 46,7% – з ІХС [4].

За оцінками фахівців ВООЗ до 2020 року 2/3 усієї захворюваності на АГ у світі становитимуть хронічні неінфекційні захворювання – серцево-судинна патологія, ожиріння, цукровий діабет [4].

Згідно з результатами Фремінгемського дослідження серця (Framingham Heart Study), наявність ожиріння скорочує тривалість життя на 6-7 років [3]. Поширеність АГ серед жінок і чоловіків з ожирінням в 2,5 рази вища (38 і 42% відповідно), ніж у осіб з нормальною масою тіла [10].

В Україні проблема ожиріння теж є досить актуальною. Так, серед українців, що працюють, ожиріння мають біля 30%, а надмірну масу тіла – кожен четвертий. Дана патологія представляє собою серйозну медичну проблему, яка пов'язана зі зниженням якості та тривалості життя, тому що часто протікає в поєднанні з артеріальною гіпертензією, дисліпідемією, коронарним атеро-

склерозом, а також призводить до ранньої інвалідизації та смертності [2].

Упродовж останніх років у зв'язку із збільшенням коморбідних і поліморбідних станів і захворювань все більше уваги надається вивченню жирової тканини. Доведено, що жирова тканина є не просто надлишком нейтрального жиру, а що це одна з найбільших ендокринних залоз організму, яка виробляє біля 10 різних гормонів і взаємодіє практично з усіма органами та системами [10]. На даний час увага багатьох дослідників прикута до того, щоб встановити взаємозв'язок цих гормонів із різними ускладненнями ожиріння [2].

Адипозна тканина здатна секретувати значну кількість біологічно активних речовин, серед яких науковий інтерес привертають адипокіни, до яких входять прозапальні цитокіни (ІЛ-6, ІЛ-1, ТНФ- $\alpha$ ), ангіотензиноген, гормони (адипонектин, лептин, резистин та ін.). Більшість з них мають негативний кардіометаболічний вплив, а саме ІЛ-6 сприяє утворенню С-реактивного білка – незалежного пре диктора серцево-судинних ускладнень [9].

Серйозною медико-соціальною проблемою з огляду на значну поширеність та схильність до розвитку гострих рецидивуючих артритів, які призводять до тривалої непрацездатності є подагра. В останні роки відзначається тенденція