

ЛИТЕРАТУРА

1. Аюжигитов Г.Н, Галеев М.А., Сахаутдинов В.Г., Юдин, Я.Б. Остеомиелит. – М., 1986.
2. Блинов И.А., Тихомиров С.Л., Елагин Е.В. // Диагностика и лечение гематогенного остеомиелита / Сб. науч. тр., тез. и докл. межрегиональной конф. – Ижевск, 2000. – С. 167.
3. Воробьев С.М., Тихомиров С.Л. // Диагностика и лечение гематогенного остеомиелита / Сб. науч. тр., тез. и докл. межрегиональной конф. – Ижевск, 2000. – С. 214.
4. Кононов В.С. Гематогенный остеомиелит у детей. – М., 1974.
5. Рокицкий М.Р. Ошибки и опасности в хирургии детского возраста. – Л., 1979.
6. Султанбаев Т.Ж. // Хирургия. – 1982. – № 4. – С. 92.

КИНИНОГЕНЕЗ ПРИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

*М.С. Суровикина, В.Г. Цуман, В.И. Щербина, А.Е. Машков,
Е.Н. Ананьева, В.В. Суровикин*
МОНИКИ

Для совершенствования лечебного процесса и глубокого понимания различных звеньев патогенеза гнойно-септических заболеваний (ГСЗ) необходима объективная оценка биохимического гомеостаза. Такая оценка может быть получена на основании исследования состояния калликреин-кининовой системы крови (ККСК). Эта система выполняет адаптивно-защитную функцию и является связующим звеном между частями единого координационного комплекса, включающего нервную, эндокринную, иммунную и гуморальную системы крови (свертывающую, фибринолитическую, ренин-ангиотензинную системы и систему комплемента). Таким образом, информация об активности ККСК может расцениваться в качестве интегрального лабораторного показателя гомеостаза, а сведения об изменении активности ее отдельных компонентов позволяют проводить как анализ характера и степени изменений гомеостаза на всех стадиях течения болезни, так и оценку эффективности проводимой терапии.

Нами обследовано 82 ребенка в возрасте от 2 до 12 лет, больных ГСЗ: из них у 24 детей был разлитой гнойный перитонит, у 28 – деструктивная пневмония, у 30 – острый гематогенный остеомиелит длинных трубчатых костей.

Все дети госпитализированы в клинику детской хирургии МОНИКИ в тяжелом и крайне тяжелом состоянии через 10-12 дней от начала болезни. Клиническая картина каждой нозологии ГСЗ характеризовалась типичными симптомами местного органического воспаления, общей интоксикацией, изменением общепринятых параклинических лабораторных показателей: состояние белой крови (лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, повышение СОЭ), коагулограммы (увеличение уровня фибриногена), иммунитета (активация гуморального звена, угнетение Т-клеточного звена, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, уменьшение содержания гемолитического комплемента, повышение концентрации иммунных комплексов). Кининогенез оценивали по разработанному нами колориметрическому методу [12, 13], кото-

рым определяли БАЭЭ-активность трех форм калликреина плазмы крови: общего, связанного с ингибиторами и прекалликреина, – а также показатель адсорбции калликреина на каолине (ПАКЛ).

Показатели активности общего калликреина характеризуют интенсивность кининогенеза и биохимический гомеостаз; уровень калликреина, связанного с ингибиторами, указывает на содержание калликреина плазменного и тканевого происхождения; прекалликреин свидетельствует о синтезе калликреина печенью, а ПАКЛ в определенной степени выявляет изменения пространственной структуры и качественное состояние его молекулы.

Колориметрический метод, так же, как и кининогеназный, позволяет установить при патологии неоднозначный характер нарушений кининогенеза: неизменен, усилен, ослаблен. Все указанные показатели в ходе обследования и лечения больных детей определяли 2-4 раза.

В процессах патогенеза и саногенеза при ГСЗ в последние годы большое значение придают участию эндогенных токсинов, объединенных в понятие «молекул средней массы» (МСМ) [3, 7, 9, 10, 11, 14, 15]. По химической природе они, как и кинины, являются пептидами молекулярной массой 500-5000 D. Поэтому показатели кининогенеза мы определяли одновременно с исследованием МСМ в одной и той же порции размороженной плазмы крови. Эндогенную интоксикацию организма рассматривают не только как результат накопления токсичных пептидов, но и как следствие дисбаланса между поступлением токсинов в кровь и их детоксикацией путем сорбции на альбумине [3].

Нами использован скрининговый метод Н.И. Габриэлян [2] на СФ при длинах волн 254 и 280 нм. Концентрацию МСМ выражали показателями оптических единиц центрифугата (D=254 и D=280) и среднемолекулярным коэффициентом распределения [5]:

$$KMCM = MCM\ 254\ нм / MCM\ 280\ нм.$$

Пул МСМ D 254 называется коротковолновой фракцией и содержит пептиды, включающие ароматические аминокислоты, входящие в мелкодисперсные белковые фракции крови. Пул МСМ D 280 называют длинноволновой фракцией, включающей преимущественно фрагменты нуклеиновых кислот [5]. Развитие наиболее тяжелого эндотоксикоза при ГСЗ связывают с накоплением длинноволновой фракции МСМ [7, 15].

Показатели кининогенеза и уровня МСМ, как правило, определяли трижды: до лечения, через 7-10 дней, 3-4 недели, а в некоторых случаях – и через 1-1,5 месяца после лечения. В зависимости от вида лечения все обследуемые дети были разделены на две группы – основную – 42 ребенка и группу сравнения (контрольную) – 40 детей. Группа сравнения получала общепринятую терапию, включающую симптоматические, антибактериальные, дезинтоксикационные средства, дискретный плазмаферез, энтеросорбцию. Детям основной

группы комплекс общепринятых перечисленных средств дополняли лазеротерапией. Применяли гелий-неоновый (длина волны 0,63 мкм) и/или инфракрасный лазер (длина волны 0,89 мкм). Использовали аппарат «Узор» с магнитной насадкой, частотой 80 Гц, мощностью 4 Вт и гелий-неоновый лазер (ГНЛ) – УФО-01.

При деструктивной пневмонии с первых дней поступления проводили чрескожное облучение крови на проекцию надключичных сосудов и каротидного синуса с последующей внутриполостной лазеротерапией ГНЛ. Лазеротерапия перитонита, как и острого гематогенного остеомиелита, включала чрескожное облучение крови инфракрасным лазером в сочетании с локальным облучением очага воспаления. За одну процедуру выбирали две-три точки на очаг. Доза облучения и количество сеансов при всех нозологиях ГСЗ подбирались индивидуально в зависимости от возраста и течения воспалительного процесса. Чаще экспозиция облучения ГНЛ составляла 180-300 с, сеансы осуществлялись ежедневно или через день, всего проводили 5-10 процедур. Сеансы чрескожного облучения крови инфракрасным лазером также выполнялись ежедневно в течение 3 минут и больше, курс лечения включал 8-10 процедур. Результаты исследований представлены в табл. 1 и 2.

Из табл. 1 видно, что у 9-13% обследованных больных ГСЗ протекали на фоне умеренно усиленного кининогенеза: 10-30% повышения активности общего калликреина плазмы, обусловленного значительным – больше на 213-283% – повышением содержания калликреина, связанного с ингибиторами, компенсирующим снижение на 45-68% уровня прекалликреина.

В 87-92% случаев ГСЗ протекают на фоне ослабленного на 48-58% кининогенеза, обусловленного снижением на 64-78% уровня предшественника калликреина – прекалликреина и на 20-48% калликреина, связанного с ингибиторами ($p < 0,05-0,01$). Ослабление кининогенеза сопровождалось изменением его пространственной структуры, на что указывает 2,5-3,5-кратное повышение ПАКЛ (см. табл. 1). Глубина и степень изменений всех параметров кининогенеза были различными и зависели от нозологической формы ГСЗ. Наиболее глубокая степень угнетения кининогенеза отмечается при остром гематогенном остеомиелите, а наиболее выраженное качественное изменение калликреина – при перитоните.

Ослабленному кининогенезу соответствовала эндогенная интоксикация, обусловленная повышением содержания обеих фракций МСМ – на 21-55% коротковолновой и на 14-62% длинноволновой (см. табл. 2). Наиболее резкое повышение уровня МСМ отмечено у больных перитонитом и деструктивной пневмонией. При этих формах ГСЗ повышались как концентрация длинноволновой фракции, так и уровень коротковолновой фракции. Остеомиелит характеризовался преимущественным увеличением коротковолновой фракции МСМ.

Таблица 1

Показатели кининогенеза при гнойно-септических заболеваниях у детей до и после лечения ($M \pm m$)

Кини- но- генез	Лече- ние	ГСЗ	Калликрин (моль/с.л)												прекалликреин			ПАКЛ (%)		
			общий			связанный с ингибиторами														
			1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3			
Усилен	Лазер (n=4)	Остеомие- лит (n=1)	25787	33834	41167	20000	25787	31934	5787	8047	9233				8	15	10			
		Деструк- тивная пневмония (n=3)	31000± 1600	34834± 1800	35834± 1750	21000± 600	27834± 1400	27834± 1550	10000± 360	7000± 360	8000± 420				11	14	14			
		Остеомие- лит (n=3)	31000± 1650	37834± 1900	—	23000± 1200	31934± 1600	—	8000± 430	5900± 340	—				10	15	—			
Ослаб- лен (n=75)	Лазер (n=38)	Остеомие- лит (n=16)	8000± 450	16000± 820	23000± 1300	3133± 170	9600± 440	17000± 880	4867± 260	6400± 340	6000± 320				43	30	20			
		Перитонит (n=11)	11200± 670	18600± 1100	24000± 1300	4800± 240	10300± 620	14000± 740	6400± 340	8300± 440	10000± 560				53	30	24			
		Деструктив- ная пневмо- ния (n=11)	11480± 620	19100± 980	23700± 1150	5080± 380	13000± 720	17000± 910	6400± 280	6100± 330	6700± 350				40	25	18			
Ослаб- лен (n=75)	Обще- приня- тое (n=37)	Остеомие- лит (n=10)	11000± 570	11300± 680	15000± 780	4500± 260	5000± 280	8700± 460	6500± 390	6300± 380	6300± 340				46	37	27			
		Перитонит (n=13)	10000± 590	16000± 890	21000± 1200	4600± 250	7800± 410	12200± 660	5400± 280	8200± 440	8800± 460				41	26	22			
		Деструктив- ная пневмо- ния (n=14)	11580± 610	15050± 770	19100± 980	4380± 260	7200± 380	12300± 720	5400± 280	7850± 420	6800± 390				41	26	22			
Не изменен (n=30)	Практически здоровые		24000± 1200	—	—	6000± 360	—	—	18000± 900	—	—			15- 18	—	—				

Примечание: ПАКЛ – показатель адсорбции калликрейна на каолине; 1 – до лечения; 2 – через 5 сеансов лазеротерапии; 3 – через 10 сеансов лазеротерапии; изменения статистически достоверны по сравнению с нормой или с данными до лечения.

Таблица 2
 Уровень молекул средней массы у детей до и после лечения гнойно-септических заболеваний, протекающих на фоне ослабленного кининогенеза (оп. ед., M±m)

Лечение	ГСЗ	D 254 нм			D 280 нм			K = D 254/D 280		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Лазером (n=28)	Остеомиелит (n=7)	0,291±0,03	0,258±0,025	0,250±0,022	0,240±0,02	0,234±0,02	0,225±0,02	1,43	1,103	1,111
	Перитонит (n=13)	0,330±0,025	0,220±0,015	–	0,32±0,03	0,240±0,018	–	1,031	0,917	–
	Деструктивная пневмония (n=8)	0,371±0,03	0,270±0,025	0,266±0,025	0,32±0,025	0,233±0,02	0,213±0,02	1,159	1,159	1,249
Общепринятое (n=16)	Перитонит (n=11)	0,30±0,025	0,30±0,02	–	0,340±0,025	0,340±0,025	–	0,882	0,882	–
	Деструктивная пневмония (n=4)	0,30±0,03	0,268±0,02	0,261±0,02	0,317±0,03	0,272±0,025	0,257±0,02	0,946	0,985	1,02
Практически здоровые (n=25)	–	–	0,24±0,02	–	–	0,21±0,02	–	1,143	–	–

Примечания: 1 – до лечения; 2 – через 5 сеансов лазеротерапии; 3 – через 10 сеансов лазеротерапии; изменения статистически достоверны по сравнению с нормой или с данными до лечения.

В процессе лечения традиционной терапией и лазером у всех больных ГСЗ, вне зависимости от характера изменений кининогенеза (усилен, ослаблен), происходило его усиление, выражающееся в повышении активности общего калликреина. Степень активации кининогенеза зависела от исходного характера изменений этого процесса. У больных как основной, так и контрольной групп с исходно усиленным кининогенезом, в процессе 2-4-недельного лечения активность общего калликреина увеличивалась на 16-31% вследствие повышения содержания на 30-33% калликреина, связанного с ингибиторами. Величины ПАКЛ во все периоды обследования и лечения больных оставались нормальными.

При ГСЗ, сопровождающихся ослаблением кининогенеза, в процессе лечения также наступала активация кининогенеза вплоть до его нормализации при лечении лазером и тенденции к нормализации при традиционной терапии. Повышение активности общего калликреина плазмы крови через 5 сеансов лазеротерапии соответствовало 100; 66; 66%, а через 10 сеансов – 188; 114; 106% при остеомиелите, перитоните и деструктивной пневмонии соответственно ($p < 0,05$). Нормализация ослабленного кининогенеза происходила в основном за счет повышения уровня калликреина, связанного с ингибиторами (в основном, тканевого происхождения). Наибольший прирост этой формы калликреина отмечался при остеомиелите – на 190 и 415% после 5-го и 10-го сеансов лазеротерапии. Накопление данной фракции кининообразующего фермента продолжалось и через 1-1,5 месяца после лечения лазером (больше исходного на 567%). Увеличение уровня калликреина, связанного с ингибиторами в те же сроки лечения при перитоните и деструктивной пневмонии было менее выраженным и соответствовало 115 и 192% при перитоните и 150 и 235% при деструктивной пневмонии ($p < 0,05$). Содержание прекалликреина под влиянием лазера повышалось незначительно и было более выраженным при перитоните (больше исходного на 56%). Тонким лабораторным показателем нормализации кининогенеза и эффективности лазеротерапии является ПАКЛ. Его величины в процессе лечения динамично снижались до нормы.

У больных группы сравнения в те же сроки лечения кининогенез оставался ослабленным. Повышение уровня калликреина, связанного с ингибиторами, в сроки, соответствующие лечению после 5- и 10-го сеансов лазеротерапии, было менее интенсивным и соответствовало 11 и 93% при остеомиелите, 70 и 165% – при перитоните, 64 и 181% – при деструктивной пневмонии. Нормализации кининогенеза у больных этой группы не наступало.

Сохраняющееся ослабление кининогенеза подтверждают остающиеся повышенными величины ПАКЛ.

Нормализация кининогенеза у больных основной группы ГСЗ, леченных лазером, соответствовало выраженному снижению эндогенного токсикоза. Заметно уменьшался уровень коротковолновой и длинноволновой фракций МСМ. Особенно благотворным было действие лазера на показатели МСМ при деструктивной пневмонии и пе-

ритоните. Исходно завышенный на 52% уровень длинноволновой фракции снижался наполовину после 5-го сеанса и практически нормализовался после 10-го сеанса лечения.

Показателем снижения интоксикации при лечении остеомиелита лазерным излучением является уменьшение до контрольных цифр уровня коротковолновой фракции. У пациентов группы сравнения сохранялся исходно повышенный на 25% уровень коротковолновой фракции и на 62% – уровень длинноволновой фракции у больных перитонитом; на 30% увеличенное содержание длинноволновой фракции у больных деструктивной пневмонией ($p < 0,05$). Сохранность эндогенного токсикоза подтверждалась устойчивым снижением среднемолекулярного коэффициента распределения МСМ.

Таким образом, лазеротерапия способствовала значительному снижению содержания МСМ уже через одну неделю и полной нормализации их уровня через две недели после лазеротерапии. У больных контрольной группы сохранялся повышенный уровень МСМ. Отчетливая корреляция между статусом больного и содержанием в крови МСМ позволили предложить определение этих пептидов с целью прогнозирования течения гнойного процесса и возникновения рецидивов в различные сроки после оперативных вмешательств [7].

При нормализации показателей кининогенеза и исчезновении эндогенного токсикоза под влиянием лазеротерапии у всех больных ГСЗ обнаружена достоверная тенденция к увеличению иммуноглобулинов классов G и A, нормализация клеточных Т-РОК-факторов иммунитета, повышение фагоцитарной активности нейтрофилов. Кроме того, отмечена выраженная положительная динамика ряда параклинических тестов. Эти данные свидетельствуют о благоприятном течении общего и местного процесса. На 4-5 дней раньше, чем в контрольной группе, нормализовалась формула крови, уменьшались клиническая выраженность общей интоксикации и местные изменения в области очага поражения, сокращалось число послеоперационных осложнений, не было случаев летальности. Некоторые авторы хороший лечебный эффект лазеротерапии при перитоните [8] объясняют стимулирующим влиянием на функцию органов естественной детоксикации (печенью, почками).

Полученные нами данные о характере изменений кининогенеза и уровня МСМ при ГСЗ согласуются с данными литературы. В отношении состояния ККСК и ее ключевого фермента – калликреина – отмечается двухэтапность изменений ее активности. В ранние сроки происходит активация ККСК [4, 16], в более поздние – истощение этой системы [1, 16]. Угнетение ККСК объясняют гиперпротеолизом вследствие гидролитического действия на прекалликреин, калликреин и фактор Хагемана (XII фактор свертывания, являющийся активатором прекалликреина) более сильных клеточных протеиназ (эластазы, триптазы, химазы, катепсина G), поступающих в кровоток при альтерации клеток. Это приводит к различным осложнениям вследствие срыва адаптивных реакций ККСК на повреждение [16]. Большой про-

цент больных ГСЗ, у которых мы обнаружили значительное ослабление системного кининогенеза, можно связать с поздним (через 2-4 недели от начала возникновения патологического процесса) поступлением в клинику и действием на кининообразующий фермент упомянутых клеточных протеиназ.

Наши многолетние исследования характера изменений ККСК и их клинической значимости при разнообразных воспалительных процессах у детей и взрослых свидетельствуют о более неблагоприятном патогенетическом значении фазы ослабленного кининогенеза. Это заключение получило прямое подтверждение: выявлено сочетание ослабленного кининогенеза с выраженным повышением в кровотоке содержания обеих фракций МСМ.

Проведенная работа указывает на важность изучения состояния ККСК для практической медицины. Определение интенсивности кининогенеза в разные сроки течения ГСЗ позволяет получать качественную оценку гомеостаза, на основе которой осуществлять целенаправленную патогенетически обоснованную коррекцию нарушенного обмена таких мощных его регуляторов, как кинины.

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. Изменение кининогенеза является важным звеном развития ГСЗ у детей. Патогенетическое значение имеет фаза ослабленного кининогенеза, поскольку кинины частично или полностью исключаются из числа пептидных регуляторов гомеостаза. Ослабление кининогенеза ведет к нарушению защитно-адаптивной функции ККСК и способствует возникновению гуморального токсикоза. Фаза умеренного усиления активности ККСК, чаще определяемая в ранние сроки течения ГСЗ и наблюдаемая в 9-13% случаев, является благоприятным фактором, способствующим более сбалансированному состоянию гомеостаза и микроциркуляции.

2. Недостаточность кининов в системном кровотоке приводит к длительному выраженному патологическому сдвигу в соотношении отдельных фракций МСМ и поддерживает повышенное содержание длинноволновой, наиболее токсичной, фракции МСМ.

3. Лазеротерапия, включенная в комплексное традиционное лечение ГСЗ у детей, в 2-3 раза быстрее и эффективнее стимулирует активацию общего и связанного с ингибиторами (во многом тканевого происхождения) калликреина и этим нормализует ослабленный кининогенез, усиливая защитно-регуляторную функцию ККСК. Лечение лазером нормализует биохимический гомеостаз, повышает эффективность лечения, улучшает клиническую картину ГСЗ, т. е. восстанавливает гомеостазнормализующее действие ККСК.

4. Прямая зависимость между усилением (под влиянием лечения) ослабленного кининогенеза и снижением уровня коротковолновой фракции МСМ свидетельствует о непричастности кининов к явлениям гуморального токсикоза.

5. Показатели активности трех форм калликреина плазмы крови и показателя адсорбции калликреина на каолине (ПАКЛ) колориметрическим методом в сочетании с исследованием коротковолновой и

длинноволновой фракций МСМ можно использовать в качестве лабораторного теста для оценки эффективности применяемой терапии при ГСЗ у детей.

Комплекс традиционных лечебных средств в более поздние сроки развития ГСЗ целесообразно дополнять патогенетически обоснованным назначением кининогенезстимулирующих средств (депо-падутина, димефосфона, микродоз гепарина), низкоинтенсивного лазерного излучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Возница Я.В. Клинико-параклинические параметры оценки состояния калликреин-кининовой системы крови при кишечных заболеваниях у детей 1-го года жизни / Автореф. канд. дисс. – Киев, 1984.
2. Габриэлян Н.И., Липатова В.И. // Лаб. дело. – 1984. – № 3. – С. 138-140.
3. Гаврилов В.Б., Бидула М.М., Фурманчук Д.А. и др. // Клин. лаб. диагност. – 1999. – № 2. – С. 13-17.
4. Джагута В.Д. // Сов. мед. – 1988. – № 8. – С. 8-10.
5. Долматова И.А. // Клин. лаб. диагност. – 1999. – № 11. – С. 32.
6. Жебеленко Г.И. Протеиназы плазмы крови и их ингибиторы при перитоните / Автореф. канд. дисс. – М., 1994.
7. Иванова В.Н., Обедин А.Н., Первушин Ю.В. и др. // Клин. лаб. диагност. – 1999. – № 11. – С. 33.
8. Камышников В.С., Назаренко П.М. // Сб. докл. V Росс. съезда специалистов по лабораторной диагностике. – М., 1995. – Ч. 1. – С. 119.
9. Матвеев С.Б., Тихомирова Н.И., Шахова О.Б. и др. // Клин. лаб. диагност. – 2001. – № 10. – С. 47.
10. Первушин Ю.В., Иванова В.Н., Бондарь Т.П., Обедин А.Н. // Клин. лаб. диагност. – 2001. – № 10. – С. 4.
11. Сидельникова В.И., Лившиц В.М. // Клин. лаб. диагност. – 1998. – № 8. – С. 37.
12. Суровикина М.С., Стамм М.В., Давыдова И.В., Суровикин В.В. // Сб. докл. V Росс. съезда специалистов по лабораторной диагностике. – М., 1995. – Ч. 2. – С. 278.
13. Суровикина М.С., Стамм М.В., Суровикин В.В. // Бюлл. exper. биол. – 1997. – № 1. – С. 111-114.
14. Сыромятникова Е.Д., Гришин А.В., Голиков П.П. // Сб. докл. V Росс. съезда специалистов по лабораторной диагностике. – М., 1995. – Ч. 1. – С. 119.
15. Черенков А.А., Тоцкий С.И., Мультановский Б.И., Обухов Н.Г. // Клин. лаб. диагност. – 1999. – № 11. – С. 44-45.
16. Яровая Г.А., Васильев И.Т., Нешкова Е.А. // Хирургия. – 1996. – №1. – С. 77-79.

ЛЕЧЕНИЕ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

*М.Ф. Трапезникова, В.В. Дутов, С.М. Кулачков, А.Б. Соболевский,
В.А. Мезенцев, С.Б. Уренков, Д.В. Романов*
МОНИКИ

Проблема уrolитиаза остается одной из актуальных в современной детской урологии. Это обусловлено как широкой распространенностью и высоким уровнем заболеваемости, так и особенностями этиологии, патогенеза, диагностики и тактики лечения мочекаменной болезни у детей.

В урологической клинике института за последние 15 лет находилось 106 пациентов с уrolитиазом, то есть 8,3% всех госпитализированных за это время детей. Мальчиков было в 1,5 раза больше, чем