

13. Степанова И.В. Состояние калликреин-кининовой системы крови у больных язвенной болезнью / Автореф. канд. дисс. – Харьков, 1980. – 20 с.
14. Сувальская Л.А., Ехалова Г.А., Бичерахова О.А. // Клин. мед. – 1979. – № 11. – С. 34-37.
15. Суровикина М.С. // Врач. – 1995. – № 3. – С. 7-10.

ПОКАЗАТЕЛИ КИНИНОГЕНЕЗА КАК КРИТЕРИЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

*М.С. Суровикина, Л.А. Савельева, Л.В. Тарасова, А.И. Домников,
В.В. Суровикин*
МОНИКИ

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о важной роли калликреин-кининовой системы крови (ККСК) в регуляции гомеостаза [1, 10, 11]. Компоненты этой системы очень рано реагируют на изменения внутренней среды организма при разнообразных патологических состояниях. Поэтому исследование в процессе лечения больного активности ферментов, субстратов, ингибиторов, пептидов, составляющих данную систему, должно являться достоверным и ранним критерием эффективности используемой терапии.

В применении к заболеваниям гепатобилиарного тракта это имеет большое значение, поскольку печень в регуляции функционального состояния ККСК играет важную роль. Этот орган не только осуществляет синтез главных составляющих ее ферментов и субстратов, прекалликреина, высокомолекулярного кининогена, фактора Хагемана, в нем происходит также дифференцированная активация калликреина плазменного и тканевого происхождения. Большое значение имеет билиарный тракт, поскольку в нем образуются кининрасщепляющие ферменты, разнонаправленные изменения активности которых при различных заболеваниях могут приводить к созданию патологических концентраций кининов в области повреждения и в общем круге циркуляции.

По нашим данным [9], определенные стадии как острых, так и хронических воспалительных заболеваний, в том числе и болезней печени, сопровождаются неоднозначными изменениями активности ККСК и, в зависимости от фазы нарушений кининогенеза, меняется тяжесть течения гепатита, иммунологический статус больного, так как патогенез вирусных гепатитов затяжного и хронического течения включает генетически обусловленные изменения клеточного и гуморального иммунитета [3].

Принимая во внимание, что интенсивность кининогенеза, в зависимости от степени поражения гепатоцитов и стадии воспалительного процесса в печени, может быть различной, врачебная тактика при лечении больных с гепатобилиарной патологией должна быть индивидуальной, с учетом характера и фазы нарушения кининогенеза.

Нами ранее показано, что включение в терапевтический комплекс средств, нормализующих состояние ККСК, значительно повышает эффективность лечения [9].

В литературе последних лет имеются сведения о хорошем лечебном действии средств, направленных на стимуляцию неспецифической защиты организма, среди них – димефосфон и пирогенал. Оте-

II. ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ

чественный препарат димефосфон является нетоксичным фосфорорганическим соединением, обладает высокой метаболической активностью, мембранозащитным, противоаллергическим, иммуномодулирующим, сосудоуспокаивающим действием и антимуtagenной активностью [3, 4, 6, 9]. По данным В.А. Анохина (1985), димефосфон обладает антикалликреиновой активностью *in vitro* и *in vivo*. Активность препарата соответствует 2250 АтрЕ контрикала в расчете на 1 мл 100% раствора.

Бактериальный липополисахарид пирогенал усиливает фагоцитарную активность лейкоцитов, тормозит образование коллагеновых волокон, уменьшает возможность образования рубцовой ткани. Пирогенал с успехом используется для лечения различных заболеваний, в том числе хронических гепатитов и циррозов печени у детей [2, 5]. Клинические наблюдения указывают, что пирогенал способствует более быстрому выходу больного из обострения и удлиняет период ремиссии. Однако механизм лечебного действия препарата при хронических гепатитах на клеточном уровне изучен недостаточно.

Задача настоящей работы состояла в использовании информативных возможностей определения активности кининообразующих ферментов для оценки терапевтической эффективности пирогенала и димефосфона в качестве средств, воздействующих на патологически измененный кининогенез при вирусных гепатитах затяжного (ЗВГ) и хронического (ХГ) течения.

Под наблюдением находились 147 детей старшего дошкольного и младшего школьного возраста. Из них 88 имели вирусный гепатит А и В (ВГА и ВГВ) затяжного персистирующего (45) и волнообразного (43) течения – первая группа. У 59 больных был хронический активный гепатит умеренной активности (ХАГ₁) – вторая группа, 10 практически здоровых детей составляли группу сравнения.

Диагноз ставился на основании всех традиционных критериев, включая данные анамнеза, объективного клинического и лабораторного обследования больных.

В соответствии с нозологической формой гепатобилиарных заболеваний, применяемыми препаратами и курсами проведенного лечения в каждой группе выделены по две подгруппы. Одна подгруппа больных находилась только на общепринятом – базовом лечении (диета, спазмолитики, желчегонные препараты, гепатопротекторы), у другой в комплекс базовых лечебных мероприятий был включен димефосфон (у больных ЗВГ) или пирогенал (у больных ХАГ₁).

Димефосфон назначали по официальной инструкции из расчета 100 мг/кг-сут 15% водного раствора 3 раза в день, после еды. Длительность курса лечения определялась степенью выраженности клинических признаков заболевания, активностью цитолиза и составляла 3 недели. Пирогеналотерапию проводили по разработанной схеме. Препарат вводили в течение 4 недель однократно через день. Начальная доза составляла 25-50 минимальных пирогенных доз (МПД) и повышалась на 25-50 МПД при каждой инъекции. Максимальная доза препарата составляла 10-15 МПД. Курсовую дозу препарата подбирали индивидуально, в среднем она составила 3-6 тысяч МПД.

Длительность курса лечения в подгруппах с базовой терапией при ЗВГ составила 3 месяца, а в отдельных случаях – до 6 месяцев, при ХАГ₁ – 1-1,5 месяца.

II. ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ

В соответствии с задачами исследования в плазме крови больных в динамике заболевания кининогеназными методами определяли уровень свободных кининов крови [7] и показатели активности трех форм калликреина плазмы – общего, связанного с ингибиторами (предположительно тканевого происхождения), прекалликреина [8].

Полученные результаты сопоставляли с уровнем иммуноглобулинов классов М и G (IgM, IgG) у больных ХАГ₁ и маркером поражения печени – аланиновой трансаминазой (АЛТ) (у больных ЗВГ).

Результаты проведенного исследования представлены в таблицах 1, 2 и 3. Из таблиц видно, что при обоих видах патологии гепатобилиарной системы имеются нарушения кининообразования: фаза усиленного и фаза ослабленного кининогенеза. Усиление процесса кининообразования носит умеренный характер, так как уровень свободных кининов крови повышен на 23% и обусловлен усилением активности общего калликреина плазмы на 19% при ХАГ₁ (табл. 1) и 24-30% при ЗВГ (табл. 2). Более высокая степень активности общего калликреина при ВГА и ВГВ является результатом увеличения активности калликреина, связанного с ингибиторами (табл. 2, 3). Повышение активности общего калликреина в фазу усиленного кининогенеза при ХАГ₁ идет, в основном, за счет прекалликреина, содержание которого увеличивается на 35% ($p < 0,05$), а при ЗВГ – вследствие усиления на 54-59% ($p < 0,05$) активности калликреина, связанного с ингибиторами. Фазе усиленного кининогенеза при ХАГ₁ соответствовало повышение содержания IgM и IgG на 145,5 и 94% ($p < 0,05$) соответственно, а при ЗВГ – усиление активности АЛТ в 7 и 18 раз ($p < 0,001$) при персистирующем (табл. 2) и волнообразном (табл. 3) течении гепатита.

Ослабление процесса кининообразования выражалось в снижении уровня свободных кининов крови на 42% ($p < 0,05$) вследствие уменьшения активности общего калликреина, калликреина, связанного с ингибиторами, и прекалликреина. Степень снижения всех этих форм была наиболее глубокой при ХАГ, то есть зависела от вида гепатита. Так, при ХАГ₁ активность трех форм калликреина была меньше на 62-65%, а при ЗВГ – на 37-43% ; 37-42% ; 35-45% в зависимости от варианта течения ЗВГ. Ослабленному кининогенезу соответствовали наиболее высокий уровень IgM (больше на 181%), IgG (больше на 116%) и в 8-19 раз возросшие показатели АЛТ, соответствующие персистирующему (табл. 2) и волнообразному (табл. 3) варианту течения ЗВГ.

При лечении больных ХАГ₁ пирогеналом нами установлено, что в фазу усиленного кининогенеза уровень свободных кининов повышался на 35%, что было обусловлено усилением активности всех трех форм калликреина на 39, 33 и 40% соответственно. В фазу ослабленного кининогенеза содержание свободных кининов повышалось до нормальных значений вследствие усиления активности общего, связанного с ингибиторами калликреина и прекалликреина на фоне 1,5-кратного уменьшения уровня IgM и IgG. Между нормализацией кининогенеза и наступлением клинической ремиссии отмечена прямая связь. Под влиянием базовой терапии отмечена лишь положительная динамика всех названных показателей и сохранение клинической картины ХАГ₁.

Таблица 1

Изменения активности компонентов калликrein-кининовой системы плазмы крови и иммуноглобулинов в процессе лечения пирогеналом хронического гепатита умеренной активности (ХАГ₁) у детей при разных фазах нарушения кининогенеза (M±m)

Показатели	Кининогенез						
	Не изменен (у практиче- ски здоро- вых)	Усилен			Ослаблен		
		до лечения (n=6)	после лечения		до лечения (n=10)	после лечения	
			общепринятой терапией (n=6)	базовой терапией + пирогеналом (n=6)			
Свободные кинины (нг/мл)	2,9±0,3	3,57±0,35	3,81±0,32	3,92±0,3	1,69±0,12	2,01±0,14	2,63±0,14**
Калликреин общий (пмоль брадикинина/с-л)	393,6±24,6	466,6±32,18*	490,7±40,6	547,6±42,8	148,38±12,1**	202,7±15,2*	339,2±25,6**
Калликреин, связанный с ингибиторами (пмольбрадикинина/с-л)	246,0±22,14	268,8±21,4	294,2±18,6	327,5±25,6	95,57±5,7**	130,8±12,5*	207,3±18,1**
Прекалликреин	147,60±19,68	197,9±15,3*	200,5±19,2	206,0±19,8	51,14±4,7**	72,36±6,1*	21,9±9,8**
Иммуноглобулины М (IgM) (МИЕ/л)	156,0±15,0	382,9±22,6*	291,1±27,1*	264,3±20,1**	2,9±0,3	364,3±25,9	293,2±20,1**
Иммуноглобулины G (IgG) (МИЕ/л)	162,9±16,1	313,8±20,6*	247,1±21,1*	219,6±20,3*	349,9±22,6*	325,3±16,9	256,7±20,5*

Примечание: n – число обследованных; * – достоверность различий в сравнении с данными нормы (p<0,05-0,01); ** – достоверность различий в сравнении с данными до лечения (p<0,05-0,01).

Таблица 2

Изменения активности капилкреина плазмы и аланиновой трансамилазы (АЛТ) в процессе лечения димефосфоном затяжного вирусного гепатита А и В у детей при разных фазах нарушения кининогенеза (M±m)

Вариант течения заболевания	Характер изменений кининогенеза	Терапия	Капликреин (пмоль брадикинина/с.л)												АЛТ (МЕг/л)		
			общий			связанный с ингибиторами			прекалликреин								
									1	2	3	1	2	3	1	2	3
Персистирующий (n=45)	Усилен (n=24)	Базовая (n=12)	505,4±32,9	506,1±34,2	410,2±24,6*	380,8±35,0	379,0±24,6	270,5±22,7	125,4±11,4	127,1±11,4	139,7±9,4	258,9±17,6	216,9±19,5	56,3±4,7*			
		Базовая + ДМФ (n=12)	511,2±31,7	417,1±25,9*	372,4±23,1*	391,5±25,4*	280,3±20,5*	232,1±18,1*	119,7±6,2	136,8±10,1	140,3±7,0*	276,5±24,9	42,9±3,1*	39,8±3,0*			
	Ослаблен (n=21)	Базовая (n=10)	245,2±15,7	243,7±19,0	442,3±26,5*	148,7±14,3	145,2±11,0	326,1±20,9*	96,5±5,8	100,0±8,3	116,2±6,4*	291,3±18,6	283,5±24,9	91,5±6,0*			
		Базовая + ДМФ (n=11)	251,4±15,8	325,6±21,2*	276,6±29,9*	156,2±14,7	211,7±18,4*	348,5±24,7	95,2±5,7	113,9±5,7*	126,1±7,3*	304,8±19,8	54,7±4,7*	87,4±7,0*			
Практически здоровые	Не изменен (n=20)	—	393,6±24,6			246,0±22,1			146,7±19,1						0 – 40,0		

Примечание: n – число обследованных; ДМФ – димефосфон; 1 – до лечения; 2 – через 3 недели лечения; 3 – через 3 месяца лечения; * – достоверность различий в сравнении с данными до лечения (p<0,05-0,001).

Таблица 3

Изменения активности калликреина плазмы и аланиновой трансаминазы (АЛТ) в процессе лечения димефосфоном затяжного вирусного гепатита А и В у детей при разных фазах нарушения кининогенеза (M±m)

Вариант течения заболевания	Характер изменений кининогенеза	Терапия	Калликреин (пмоль брадикинина/с.л.)												АЛТ (МЕг/л)		
			общий			связанный с ингибиторами			прекалликреин								
			1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Волнообразный (n=45)	Усилен (n=9)	Базовая (n=4)	489,8±31,8	477,1±32,6	389,4±34,5	384,1±26,1	380,9±27,8	251,3±20,4*	105,7±5,8	106,2±6,8	138,1±7,6	712,3±64,8	684,7±66,8	44,3±2,9*			
		Базовая + ДМФ (n=5)	496,5±29,8	381,3±20,9*	390,1±19,5*	385,1±31,2*	253,1±17,5	252,7±18,9*	111,4±5,6	128,2±6,4	137,4±6,9	276,5±24,9	66,3±5,4*	37,6±2,7*			
	Ослаблен (n=34)	Базовая (n=17)	226,4±14,2	226,8±18,1	403,2±26,2*	145,5±10,9	145,3±13,2	304,3±22,5	80,9±4,5	81,5±6,4	98,9±5,5*	760,1±61,6	752,0±69,2	59,1±4,9*			
		Базовая + ДМФ (n=17)	224,2±16,4	306,7±20,2*	427,5±34,6*	142,9±13,4	297,5±18,1	321,3±28,9*	81,3±4,5	99,2±5,0*	106,3±9,1*	755,9±64,3	87,1±7,6*	57,2±4,1*			
Практически здоровые	Не изменен (n=20)	—	393,6±24,6			246,0±22,1			146,7±19,1						0 – 40,0		

Примечание: n – число обследованных; ДМФ – димефосфон; 1 – до лечения; 2 – через 3 недели лечения; 3 – через 3 месяца лечения; * – достоверность различий в сравнении с данными до лечения (p<0,05-0,001).

Для лечения больных ЗВГ наряду с традиционной (базовой) терапией был введен курс лечения димефосфоном. Поскольку нашими предыдущими исследованиями не удалось установить разницу в характере изменений кининогенеза (усилен, ослаблен) при ЗВГА и ЗВГВ [9], а была обнаружена зависимость степени изменений кининогенеза от тяжести течения воспалительного процесса в печени, группа детей с ЗВГ при лечении рассматривалась как единая. Анализ данных (табл. 2 и 3) свидетельствует об эффективности димефосфона в сравнении с общепринятым лечением. Отмечена положительная динамика в изменении всех изучаемых показателей активности ККСК у этих больных. При ЗВГ (ЗВГА и ЗВГВ) димефосфон достоверно изменяет и, в большинстве случаев, нормализует активность общего калликреина плазмы как в фазу усиленного, так и в фазу ослабленного кининогенеза, то есть оказывает калликреинмодулирующее действие. Сниженный уровень прекалликреина плазмы под влиянием димефосфона повышается, но не всегда достоверно.

Нормализация процесса кининообразования при лечении димефосфоном у обследуемых больных происходит, в основном, за счет увеличения содержания калликреина тканевого происхождения. Об этом свидетельствует наибольший процент нормализации значения общего калликреина и калликреина, связанного с ингибиторами.

Нормальный уровень изучаемых показателей у больных ЗВГ сохраняется в течение 3 месяцев после окончания лечения димефосфоном (табл. 2, 3).

Следует отметить, что применение димефосфона сокращает сроки лечения больных. Курс препарата, рассчитанный на 3 недели, приводит также к нормализации активности АЛТ и значительному улучшению клинической картины заболевания или полному выздоровлению. Общепринятое лечение, проводимое в течение 3 месяцев, в большинстве случаев дает лишь недостоверную положительную динамику (табл. 2). Приведенные данные свидетельствуют об эффективности применения димефосфона в сравнении с традиционной терапией для лечения больных ЗВГ. Особенно эффективно лечение у больных с ослабленным кининогенезом.

Таким образом, наши исследования позволяют заключить, что при воспалительных процессах в печени наступают патологические изменения процесса кининогенеза. Фаза усиления кининогенеза имеет защитное, компенсаторное значение, способствует более легкому течению патологического процесса, выздоровлению. Патогенетическое значение имеет стадия ослабленного кининообразования, так как она утяжеляет течение воспалительного процесса, затрудняет выздоровление и требует обязательной терапевтической коррекции. С этой целью можно применять такие средства, как пирогенал. Включение в традиционную терапию димефосфона и пирогенала повышает эффективность лечения гепатобилиарных заболеваний. Оба препарата обладают калликреинмодулирующим и кининнормализующим действием. Они нормализуют кининогенез вследствие стимуляции активности калликреина тканевого происхождения (форма калликреина, связанного с ингибиторами) и в результате усиления синтеза прекалликреина.

Показатели активности ККСК и 3 форм кининобразующего фермента – калликреина несут двойную информацию: свидетельствуют о повреждении органов гепатобилиарной системы в процессе активного течения заболевания и отражают восстановление функции данной пищеварительной системы в случаях правильного назначения лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жебеленко Г.И. Протеиназы плазмы крови и их ингибиторы при перитоните / Автореф. канд. дисс. – М., 1994.
2. Лебедева А.В. // Повышение эффективности использования достижений медицинской науки в практике здравоохранения / Тез. докл. – М., 1993. – С. 43-44.
3. Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. – М., 1987. – С. 236-265.
4. Осинцев А.Н. Включение димефосфона в комплексную терапию обострения хронической пневмонии и рецидивирующего бронхита у детей / Автореф. канд. дисс. – М., 1986.
5. Римарчук Г.В., Борисова О.И., Масликова Г.В. и др. Пирагенолтерапия и лазерное излучение в комплексном лечении аллергодерматозов у детей / Информ. письмо для педиатров Моск. обл. – М., 1993.
6. Студенцова И.А., Семенов В.В., Визель А.О. // Сб. тр. III Российского съезда медицинских генетиков. – 1994. – Ч. 1. – С. 55-56.
7. Суrowикина М.С. // Бюлл. exper. биол. мед. – 1971. – № 5. – С. 123-125.
8. Суrowикина М.С., Лапшина И.М., Масликова Г.В. и др. // Бюлл. exper. биол. мед. – 1983. – № 5. – С. 115-118.
9. Суrowикина М.С., Тарасова Л.В., Фомина Е.Е., Любимова А.И. // Вопросы терапии инфекционных болезней у детей. – М., 1990. – С. 130-137.
10. Яровая Г.А., Васильева И.Т., Нешкова Е.А. // Хирургия. – 1996. – № 1. – С. 77-79.
11. Яровая Г.А., Нешкова Е.А., Блохина Т.Б. // Клин. лаб. диагност. – 2001. – № 9. – С. 16-17.

СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ДЕТСКОЙ ДИАБЕТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Г.В. Тамазян, И.Е. Иванова

МЗ Московской области

Инсулинзависимый сахарный диабет представляет собой наиболее тяжелую форму заболевания у людей молодого возраста, в том числе у детей и подростков. По данным ВОЗ, средняя продолжительность жизни больных детей составляет менее половины от средней продолжительности жизни здорового человека.

За последние годы сахарный диабет (СД) стал часто диагностироваться у детей младшего возраста. Он характеризуется тяжелым течением и ранним развитием специфических осложнений, сочетанием с инфекционными процессами и поражением других эндокринных желез. Это часто приводит к снижению и потере трудоспособности, делает сахарный диабет важнейшей медико-социальной и экономической проблемой современного общества. Одна из актуальных задач детской диабетологии состоит в совершенствовании лечебно-профи-