

СОСТОЯНИЕ КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

М.С. Суровикина, С.И. Полякова, Е.Н. Ананьева, Н.И. Урсова
МОНИКИ

До настоящего времени остаются неясными многие вопросы патогенеза хронического панкреатита у детей. В частности, практически не изучено состояние кининогенеза у детей с сочетанной гастроэнтерологической патологией и панкреатитами. С внедрением ультразвуковых методов исследования отмечается гипердиагностика так называемого «реактивного панкреатита» (РП) у детей с воспалительными заболеваниями верхнего отдела пищеварительного тракта, функциональными и другими нарушениями. Классификации хронических панкреатитов не учитывают этого состояния. Наш опыт позволяет утверждать, что РП у детей может быть как острым пограничным состоянием, вызванным саногенетическими изменениями в организме, так и этапом патогенеза хронического панкреатита. За РП кроются начальные неосложненные формы первично хронического панкреатита, если после достижения ремиссии по основному заболеванию или выздоровления морфологические изменения поджелудочной железы (ПЖ) сохраняются дольше года.

Известно, что оценка изменений кининогенеза объективно отражает активность воспалительных реакций, состояние микроциркуляции, позволяет прогнозировать течение заболевания.

Методом ультрасонографии (Авторское свидетельство № 2163464 от 27 февраля 2001 г. «Способ диагностики панкреатита») нами определены особенности постпрандиальной реакции по способности ПЖ к «рабочей» гиперемии после приема пищи. Одновременно оценено состояние кининогенеза у детей с разными формами панкреатита в зависимости от «рабочей» гиперемии ПЖ, определяемой качеством микроциркуляции и функциональной активностью ККСК.

Кинины обладают широким спектром биологического действия:

- влияют на гладкую мускулатуру сосудов: расширяют капилляры, артериолы и венулы вследствие расслабления прекапиллярных сфинктеров; снижают артериальное давление, увеличивают скорость кровотока, снижают периферическое сопротивление, регулируют региональный кровоток и микроциркуляцию;
- влияют на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта, обеспечивая участие в моторике, перистальтике, секреции;
- влияют на обмен веществ и тканевое дыхание (потребление кислорода, утилизацию глюкозы, состояние окислительно-восстановительных ферментов, регуляцию транспорта Na и воды через мембраны клеток, внутриклеточный и внутримембранный обмен кальция);
- участвуют в деятельности ЦНС (возбуждают симпатические и парасимпатические подкорковые структуры) и периферической нервной системы, регулируют состояние рецепторов, обеспечивающих действие классических гормонов.

II. ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ

ККСК является центральным звеном в комплексе гуморальных систем, регулирующих гомеостаз и осуществляющих адаптивно-защитные реакции. Кинины крови и межтканевой жидкости выполняют роль медиаторов всех жизненно важных физиологических и биохимических процессов. Это обусловлено тем, что ККСК тесно связана с четырьмя гуморальными системами: свертывающей, иммунной, фибринолитической, ренин-ангиотензинной. Биохимическим посредником этих систем является калликреин. Пять гуморальных систем создают единую интегральную систему, обеспечивающую цикличность физиологических процессов, подвижность и многообразие форм деятельности организма, формирование многих адаптивных и патологических реакций [8]. Теоретический и практический интерес представляет изучение взаимосвязи между функциональным состоянием ККСК и функциональным состоянием ПЖ, в которой, как и в других органах, обнаруживаются компоненты ККСК.

При концентрациях в крови в десятки-сотни раз меньших, чем других БАВ (серотонин и гистамин), кинины определяют состояние микроциркуляции, моторной и секреторной функции, слизеобразования, что доказано в клинических и экспериментальных работах [12, 13]. Роль ККСК определяется концентрацией и соотношением ее компонентов, в разных условиях выступающих факторами защиты или альтерации. Калликреин выступает адаптогеном, повышающим резистентность слизистой оболочки к повреждению.

Состояние ККСК характеризуется тремя основными процессами: кининообразованием (при увеличении уровня общего, свободного и связанного с ингибиторами калликреинов), кининоразрушением (изменение активности кининазы) и ингибированием кининогенеза. Дефицит киназ приводит к пролонгированию действия кининов и их накоплению в кровотоке.

Клиническое значение имеет фаза изменения кининогенеза: либо активация (усиление), либо ослабление, а также качественные изменения соотношений компонентов ККСК. Ослабление кининогенеза характерно для хронического процесса. Фаза ослабленного кининогенеза всегда сочетается с микроциркуляторными нарушениями и коагулопатией. Поэтому при обнаружении ослабленного кининогенеза целесообразно учитывать состояние печени. С патогенетической точки зрения ослабление кининогенеза грозит развитием осложнений и считается прогностически неблагоприятным признаком [3, 10, 16]. Нормализация кининогенеза и умеренное усиление – благоприятная тенденция в течении заболевания, показатель эффективности лечения.

В небольших концентрациях кинины являются регуляторами работы гиперемии органов, что обеспечивает их нормальное функционирование [12]. Высокие концентрации калликреина и снижение кининогена в крови отражают начало деструктивного процесса.

Данные об активации ККСК получены при острых формах деструктивного панкреатита в экспериментальных и клинических условиях

II. ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ

[4, 7, 15] (табл. 1). Это позволяет высказать предположение о формировании порочного круга между деструкцией ПЖ и патогенетическим значением кининовой системы. Соотношение и степень ослабления или активации ККСК при различных клинических формах панкреатита изучены В.А. Орловым и другими авторами [11, 12].

У больных хроническим панкреатитом равновесное соотношение компонентов ККСК изменяется, и из системы саногенеза и адаптации ККСК становится фактором повреждения. Патогенез панкреатита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки связывают с изменением обмена кининов [11, 12, 13].

Соотношение свертывающей, противосвертывающей и кининовой систем крови при хроническом панкреатите, описанное Л.И. Геллером и соавт. [7], характеризовалось уменьшением активности противосвертывающей системы крови. При обострении хронического панкреатита авторы выявили тенденцию к гиперкоагуляции и снижение концентрации свободного гепарина, этим обосновано назначение гепаринотерапии и доказана ее эффективность.

У детей, страдающих хроническим панкреатитом, ККСК практически не изучалась. Исследованы показатели гемодинамики ПЖ и активности некоторых компонентов ККСК при хроническом и латентном панкреатитах: повышенная активность калликреина крови, которая коррелировала со стойким снижением объемного кровотока в сочетании с нарушением венозного оттока и снижением эластотонических свойств сосудов (по результатам реоплетизмограмм) [11].

Задачей исследования было:

- изучение характера изменений ККСК у детей с хроническим и реактивным панкреатитом в зависимости от тяжести течения заболевания;
- выявление взаимосвязи характера и степени нарушения кининогенеза и состояния паренхимы поджелудочной железы – натошак и после пищевой стимуляции (по способности к «рабочей гиперемии»).

ККСК оценена у 73 больных, 17 из них с хроническим (ХП) и 56 – с реактивным панкреатитом (РП) на фоне хронических воспалительных и/или функциональных заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта. Использовали колориметрический метод определения трех форм калликреина плазмы и показатель его адсорбции на коаLINE (ПАКЛ) [15]. Показатели экзокринной функции поджелудочных желез у больных оценивались по четырем параметрам, которые свидетельствовали о наличии феномена «уклонения» ферментов в кровь и мочу.

В зависимости от экскреторной функции ПЖ больные разделены на 4 группы:

1-я – больные РП с нормальной секрецией ферментов (28); 2-я – больные РП гиперсекреторным (с феноменом «уклонения» ферментов) (28); 3-я – больные ХП с нормальной или гипосекрецией ферментов (8); 4-я – больные ХП гиперсекреторным (с феноменом «уклонения» ферментов) (9).

II. ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ

В 3-й и 4-й группах больных ХП (17 детей) отмечены большие колебания активности амилазы крови и мочи, как общей, так и панкреатической. Но именно у этих больных в большей степени выражены повышения активности П-амилазы и липазы крови при умеренно повышенных значениях активности общей амилазы в моче и крови.

Показатели активности ферментов и ККСК отражены в табл. 1.

Из таблицы видно, что средние показатели активности амилазы мочи у больных были выше нормы в обеих подгруппах с гиперсекреторным типом ХП и гиперсекреторным вариантом РП. У больных с нормальным уровнем ферментов при РП и ХП активность амилазы мочи практически не изменялась. Клинические проявления в виде абдоминального и диспепсического синдромов максимально выражены у больных ХП с гиперсекрецией (положительным симптомом «уклонения» ферментов).

Активность общей амилазы крови отличалась большей информативностью и использовалась как более специфический интегративный показатель для характеристики подгрупп: максимальная активность выявлена у больных ХП с наличием феномена «уклонения», во 2-й группе феномен «уклонения» сомнителен. При отсутствии «уклонения» ферментов в кровь у больных РП с нормальной секрецией и у больных ХП колебания активности общей амилазы крови не превышала норму, активность общей амилазы крови отражала общие тенденции активности панкреатита и достоверно отличались от показателей больных с нарушенной экзокринной функцией ПЖ.

Средние значения активности П-амилазы и липазы во всех группах были статистически недостоверными. Вероятность повышения активности П-амилазы и липазы в крови значительно увеличивается при наличии деструктивных изменений в паренхиме: кисты, оперативное или диагностическое вмешательство, спровоцировавшие обострение панкреатита.

Изменения активности панкреатических ферментов, характеризующие тяжесть течения панкреатита, коррелировали со степенью нарушений кининогенеза. Наиболее ослабленному процессу кининообразования соответствовали статистически достоверные повышения активности общей и панкреатической амилазы крови и мочи и липазы крови.

У всех больных РП и ХП с положительным симптомом «уклонения» ферментов активность общего калликреина снижалась вследствие уменьшения содержания калликреина, связанного с ингибиторами, – на 22% у больных РП и 65,5% у больных ХП. Клиническая картина панкреатита у этих детей была более выраженной.

При РП угнетение кининогенеза выражено слабее, чем при ХП. Более благоприятное течение заболевания у детей сопровождается относительно большим уровнем прекалликреина. Изменения показателей ПАКП также отражали тяжесть течения панкреатита.

Данные табл. 2 убедительно показывают, что качество постпрандиальной реакции прямо зависит от состояния ККСК: чем более выражено угнетение кининогенеза, тем слабее (или вообще отсутствует) реакция постпрандиальной «рабочей гиперемии».

Таблица 1
Изменение кининогенеза и активности панкреатических ферментов крови и мочи при панкреатитах у детей (M±m)

Панкреатит	Тип секрeции по «уклонению» ферментов	№ группы	Число больных	Стат. показатели	Калликреин (моль/с.л)			ПАКЛ (%)	Активность панкреатических ферментов крови и мочи			
					общий	связанный с ингибиторами	прекалликреин		амилаза мочи (мг/с.л)	амилаза крови (мг/с.л)	панкреатическая амилаза (ед/л)	липаза (ед/л)
Реактивный	с нормальной секрецией	1	28	M	8700	4700	4000	18	11,3	5,0	44,03	43,6
				m	435	235	186	0,9	1,6	0,6	6,11	10,9
Реактивный	гиперсекреторный	2	28	M	6600	4700	1900	20	19,7	10,1	78,1	56,1
				m	330	235	88	1,0	1,9	3,1	4,87	4,8
Хронический	с нормальной или гипосекрецией	3	8	M	6400	4700	1700	27	14,2	4,7	104,5	45,6
				m	320	235	84	1,3	1,6	0,9	36,6	7,5
Хронический	гиперсекреторный	4	9	M	3850	2070	1780	29	33,3	25,5	125,50	161,5
				m	192	103	86	1,4	8,6	1,3	53,9	98,6
Норма					24000±1200	6000±360	18000±900	6-18	4...18	4..8	8...53	0...190
Р ₁₋₃ Р ₂₋₄					< 0,01	<0,01	>0,05 <0,01	<0,01	>0,05	>0,05 <0,05	>0,05	>0,05

**Активность общего калликреина плазмы крови и показатели
«рабочей гиперемии» по результатам
постпрандиальной сонографии**

Пан- креатит	Секреция	Стат. показа- тель	Общий калликреин (моль/с-л)	Размеры поджелудочной железы (мм)		Коэффициент «рабочей гиперемии»
				1	2	
Реактив- ный	нормальная (n = 28)	M	8700	64,6	65,2	1,05*
		m	435	1,7	1,3	0,01
	гиперсек- реция (n = 28)	M	6600	63,7	66,8	1,07*
		m	330	1,3	1,4	0,01
Хрониче- ский	гипо- или нормальная (n = 8)	M	6400	72,6	67,4	0,97±0,01**
		m	320	3,4	3,4	
	гиперсек- реция (n = 9)	M	3850	70,7	70,4	
		m	192	3,9	4,9	
Здоровые	n = 30	M	24000	51,0	65,8	1,35±0,03***
		m	1200	2,7	1,25	

Примечание: * – «рабочая гиперемия» сомнительна, ** – отсутствует, *** – убедительная достоверность между всеми группами $p < 0,01$; 1 – до, 2 – после физиологической пищевой нагрузки.

Одновременным исследованием компонентов системы гемостаза – фактор XIII, фибринолитическая активность (ФЛА), концентрация фибриногена – выявлено, что при хроническом и реактивном панкреатитах ФЛА и фактор XIII снижаются (см. рис.).

Наиболее частая патология гемостаза установлена у больных с феноменом «уклонения» ферментов и выраженным ослаблением кининогенеза.

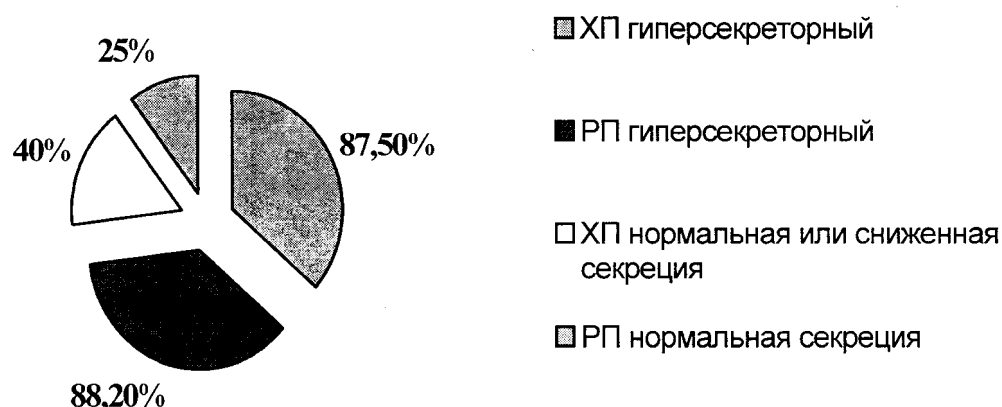


Рис. Частота увеличения ФЛА при панкреатитах у детей.

Лечение, включавшее заместительный курс ферментов (ликреаза, Франция), антациды (маалокс, ремагель), H_2 -гистаминоблокаторов (фамотидин, пилорид и др.), цитопротекторы (вентер, сукралфат), курс антихеликобактерной терапии (антибиотик + трихопол + фуразолидон), не сопровождалось нормализацией активности всех форм калликреина. Отмечена лишь тенденция повышения (на 10-15%) активности общего калликреина за счет калликреина, связанного с ингибиторами.

II. ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ

Таким образом, проведенные нами исследования показали:

- у больных хроническим панкреатитом отмечается выраженное ослабление кининогенеза, особенно при положительном феномене «уклонения» ферментов, что свидетельствует о нарушении экзокринной функции ПЖ, активности воспалительного процесса и микроциркуляторных расстройств в паренхиме. Аналогичные данные об ослаблении компонентов ККСК получены у 92% больных РП, что подтверждает единые патогенетические механизмы развития РП и ХП;
- предложенный метод постпрандиальной УЗ-оценки выявил отсутствие физиологической реакции на прием пищи у больных как хроническим, так и реактивным панкреатитом. Тяжесть течения обеих форм панкреатита прямо пропорциональна снижению уровня общего калликрейна, калликрейна, связанного с ингибиторами, прекалликрейна и обратно пропорциональна увеличению показателя адсорбции калликрейна на коалине (ПАКЛ);
- ПАКЛ может служить достоверным критерием функционального состояния поджелудочной железы при панкреатите у детей;
- на фоне традиционных схем терапии происходит медленное и недостаточное усиление кининообразования, преимущественно за счет калликрейна, связанного с ингибиторами;
- низкий уровень прекалликрейна во всех группах больных свидетельствует о нарушении белковосинтезирующей функции печени;
- для повышения эффективности лечения в комплекс терапии целесообразно включать кининогенезстимулирующие средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аматак А.Г. Клиническое значение показателей кининовой системы крови, гистаминемии и серотонинемии у больных хроническим рецидивирующим панкреатитом / Автореф. канд. дисс. – Владивосток, 1989. – 21 с.
2. Бабалич А.К., Фесенко В.П., Степанов М.Н. // Вестн. хир. – 1981. – № 8. – С. 33-35.
3. Буромская Г. А., Беляков Н.В., Лаптев В.В., Кузнецов В.А. // Хирургия. – 1979. – № 4. – С. 16-20.
4. Валеева В.Ф. Нарушения кининогенеза у детей с билиарной патологией и методы их коррекции / Автореф. канд. дисс. – Казань, 1993. – 17 с.
5. Визир А.Д., Коробейник Ф.Г., Бурчак Е.Н. // Врач. дело. – 1981. – № 10. – С. 51-54.
6. Гайворонский Ю.Г. // Врач. дело. – 1985. – № 7. – С. 16-18.
7. Геллер Л.И., Аматак А.Г., Кобзев В.С. и др. // Врач. дело. – 1972. – № 4. – С. 85-88.
8. Дорофеев Г.И., Луфт В.М., Ткаченко Е.И. и др. // Сов. мед. – 1985. – № 3. – С. 16-20.
9. Магомедова М.П., Коровина Н.А. // Педиатрия. – 1995. – № 3. – С. 102-106.
10. Малямова Л.Н. Клинико-функциональные изменения поджелудочной железы у детей с панкреатитом при сочетанной патологии органов пищеварения и их реабилитация в условиях поликлиники / Автореф. канд. дисс. – Екатеринбург, 1994. – 21 с.
11. Орлов В.А., Ведрова Н.Н. // Тер. архив. – 1981. – № 2. – С. 45-48.
12. Орлов В.А., Родионов А.В. // Клин. мед. – 1988. – № 1. – С. 18-24.

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-