

118.3 (043.3)

ХАРЬКОВСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ МЗ СССР

На правах рукописи

БУРЧАК Елена Николаевна

УДК 612.118.3:616.366-002

**КИНИНОВАЯ СИСТЕМА КРОВИ
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ**

14.00.05. — внутренние болезни

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Харьков — 1984

Работа выполнена в Запорожском медицинском институте.

Научный руководитель — заслуженный работник высшей школы УССР, доктор медицинских наук, профессор **Визир А. Д.**

Официальные оппоненты:

заслуженный работник высшей школы УССР, доктор медицинских наук, профессор **Почепцов В. Г.;**

доктор медицинских наук, профессор **Бондаренко И. П.**

Ведущее учреждение — Днепропетровский научно-исследовательский институт гастроэнтерологии.

Защита состоится «.....» 1984 г.
в 13 часов 30 минут на заседании специализированного совета
ДО 74.18.02 при Харьковском медицинском институте (310022,
г. Харьков, просп. Ленина, 4).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Харьковского
медицинского института.

Автореферат разослан «.....» 1984 г.

Ученый секретарь
специализированного совета, доцент

НЕДРИГАЙЛО Л. В.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ. Болезни органов пищеварения занимают одно из первых мест по обращаемости больных и являются частой причиной потери трудоспособности. Среди них свыше 30% случаев нетрудоспособности составляют хронические заболевания желчных путей. (Н.Г.Григорьев, 1978). В связи с тем, что в последние десятилетия отмечается рост заболеваемости среди молодых лиц (В.Д.Вратусь с соавт., 1976; Н.В.Эльштейн с соавт., 1981), возрастает важность своевременного распознавания и улучшения лечения указанной патологии. Наряду с этим, низкая информативность существующих методов диагностики хронических заболеваний желчных путей обосновывает дальнейшее изучение механизмов их патогенеза, в частности, кининовой системы, активация которой играет значительную роль в развитии воспаления (М.С.Суровикина, 1976; А.М.Чернух, 1979; Е.А. Amundsen , 1969).

Изучение кининовой системы крови является фрагментом государственной плановой научно-исследовательской работы (номер государственной регистрации 78009074).

Кининовая система (КС) - это комплекс ферментов и субстратов, взаимодействие которых приводит к образованию кининов-высокоактивных полипептидов. Они вызывают болевые ощущения, повышают проницаемость сосудов, усиливая отек тканей, способствуют миграции лейкоцитов, изменяют тонус гладкой мускулатуры (Т.С.Пасхина, 1966; Н.А.Ойвин с соавт., 1972; А.М.Чернух с соавт., 1976; Л.Т.Малая, 1977; G.Lewis , 1971).

Работы, посвященные исследованию КС при хронических заболеваниях желчных путей немногочисленны, а полученные результаты противоречивы. Так, снижение содержания кининогена, выявленное Л.И.Геллером с соавторами (1976), повышение активности кининазы, обнаруженное А.Е.Резуцкой (1974) и возрастание уровня калликреина,

7/11-020548

установленное В.И.Медведевой (1978) указывают на активацию КС при данной патологии. Однако исследователи (В.А.Суринов с соавт., 1979), определявшие уровень свободных кининов в крови, отклонений от нормы не выявили. Во всех случаях обследовалось небольшое число больных, из многих компонентов КС определялся лишь один, что не могло дать полного представления о состоянии этой системы при воспалении желчных путей.

Актуальность исследования КС у больных хроническим холециститом определяется необходимостью дальнейшего изучения механизмов патогенеза этого заболевания, обоснования возможности использования показателей ее компонентов для оценки активности воспалительного процесса и повышения эффективности лечения.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ. Целью настоящей работы явилось выяснение участия КС в патогенезе хронического холецистита, разработка новых диагностических критериев оценки степени активности воспалительного процесса при изучаемой патологии и улучшение патогенетической терапии.

Были поставлены следующие задачи:

1. Исследовать состояние КС у больных хроническим холециститом в период обострения и после проведенного лечения с учетом особенностей клинического течения и состояния двигательной функции желчного пузыря.
2. Выяснить роль кининов в развитии и усилении болевого синдрома при этой патологии.
3. Определить участие КС в осуществлении моторно-тонической функции желчевыводящих путей.
4. Обосновать целесообразность применения антикининовых препаратов в комплексном лечении больных хроническим бескаменным холециститом.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА. Впервые на основании комплексного изучения и оценки показателей ряда компонентов кининовой системы (прекалликреина, калликреина, суммарной БАЭЭ – эстеразной активности, ингибиторной емкости α_2 -макроглобулина, кининогена, кининазы) выявлены сдвиги в метаболизме кининов у больных хроническим холециститом. Установлено, что обострение заболевания сопровождается повышением активности кининовой системы и снижением уровня ингибиторов кининогенеза, причем более высокая степень активации отмечается у лиц с выраженным болевым синдромом.

Обоснована возможность использования показателей компонентов кининовой системы в качестве дополнительных тестов диагностики воспалительного процесса в желчных путях.

Сопоставление состояния кининовой системы с моторикой желчного пузыря и уровнем холецистокинина (ХК) впервые выявило участие кининовой системы в осуществлении двигательной функции желчевыводящих путей.

Исследование активности холецистокинина в дуоденальном содержимом у лиц с различной двигательной функцией желчного пузыря позволило предложить способ диагностики дискинезий желчного пузыря, основанный на определении ее показателей. Получено решение Государственного комитета по делам изобретений и открытий от 27.06.84 г. о признании его изобретением (ваявка № 3373372/28-13 (188917)).

Данные о высокой активности кининовой системы у больных хроническим холециститом с выраженным болевым синдромом обосновали применение для лечения этих больных антикининовых препаратов, в частности, эпсилон-аминокапроновой кислоты (Э-АКК), вводимой методом электрофореза.

Анализ клинического эффекта и динамики показателей кинино-

вой системы крови у больных, леченных Э-АКК, позволил нам впервые сделать вывод о необходимости включения в комплексное лечение больных хроническим бескаменным холециститом антикининовых препаратов.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ РАБОТЫ И ЕЕ ВНЕДРЕНИЕ. Полученные фактические материалы позволили выявить участие КС в патогенезе хронического холецистита, в развитии болевого синдрома при указанной патологии. Это дало возможность обосновать и предложить для применения в практике рекомендации по диагностике наличия воспаления в желчных путях, степени его активности и оценке эффективности проводимой терапии, основанные на определении показателей ее компонентов.

Для улучшения диагностики дискинезий желчного пузыря разработаны дополнительные тесты с использованием показателей активности холецистокинина в дуоденальном содержимом и данных многомоментного дуоденального зондирования (времени сокращения желчного пузыря и объема пузырной желчи, полученной после введения второго холекинетика).

Проведенные исследования обосновали включение в комплексное лечение больных хроническим бескаменным холециститом антикининовых препаратов, в частности, эпсилон-аминокапроновой кислоты. По материалам исследования издано МЗ УССР информационное письмо "Диагностика активности воспалительного процесса желчевыводящих путей".

Предложенные методы диагностики и лечения внедрены и используются в терапевтических, гастроэнтерологических отделениях I-ой, 4-ой, 6-ой городских больниц, областной клинической больницы г. Запорожья.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ. Основные положения диссертации доложены

и обсуждены на конференциях молодых ученых медицинского института (г.Запорожье, 1980, 1982 гг.), межвузовской научной конференции молодых ученых (г.Харьков, 1983 г.), заседании Запорожского областного научного общества терапевтов (г.Запорожье, 1984 г.).

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ РАБОТЫ. Диссертационная работа представлена в одном томе, изложена на 125 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы (две главы), собственных наблюдений (Ш-ІУ), заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя. Текст диссертации иллюстрирован 53 таблицами и 9 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. Для выполнения поставленных задач было обследовано 184 больных, из которых у 166 - диагностировано обострение хронического холецистита, а у 18 - заболевание было в стадии ремиссии, или имелись лишь нарушения моторно-тонической функции желчных путей.

Контрольную группу составили 44 практически здоровых лица.

Среди больных с обострением хронического холецистита женщин было 124 (75%), мужчин - 42 (25%). При этом значительное число (61%) составили лица в возрасте до 45 лет.

Основными критериями обострения заболевания были клинические признаки: болевой синдром (у 100% больных), диспептический (у 96%), наличие субфебрилитета (в 43% случаев).

Для подтверждения диагноза после тщательного изучения анамнеза и объективных данных использовали комплекс лабораторных и инструментальных методов исследования, среди которых наибольшее значение придавалось результатам холецисто- и холангиографии, многомоментного дуоденального зондирования, изучению дуоденаль-

ного содержимого. Выявление сопутствующих заболеваний проводилось с помощью фиброэзофагогастродуоденоскопии, изучения секреции желудка и поджелудочной железы. Патологические сдвиги лабораторных показателей, свидетельствующие о воспалении в билиарной системе, выявлены у 149 обследованных, составив 90% случаев.

При рентгенологическом исследовании у 41% обследованных больных обнаружены изменения, являющиеся признаками хронического холецистита.

По данным многомоментного доуденального зондирования (МДЗ) и серийной холецистографии изменения моторно-тонической функции желчного пузыря были у 83% больных, а гипертонус сфинктеров Одди и Люткенса - у 23%.

Изучение показателей МДЗ у обследованных лиц позволило сделать заключение о целесообразности определения времени сокращения желчного пузыря после введения в двенадцатиперстную кишку второго холекинетика, а также объема полученной на оба раздражителя пузырной желчи (в процентах от общего объема).

Впервые показана диагностическая ценность показателей объема желчи, полученной после введения второго холекинетика. У здоровых лиц после введения первого холекинетика время сокращения желчного пузыря и объем полученной пузырной желчи достоверно больше, чем после введения второго. Изменение этого соотношения указывает на снижение сократительной способности желчного пузыря.

Для оценки состояния КС крови одновременно определяли содержание кининогена биологическим методом (W.B. Brocklehurst, I.I. Zeitlin, 1967), кининазную активность (J.E. Folk et al., 1960), суммарную БАЭЭ - эстеразную (T. Trautschold, E. Werle, 1961), ингибиторную емкость α_2 -макроглобулина (В.Ф. Нартикова, Т.С. Пасхина, 1974), уровень калликреина и прекалликреина (Т.С. Пасхина,

А.В.Кринская, 1974) спектрофотометрическими методами.

Активность холецистокинина определялась по методу S.Amer, W.Besvar, (1961).

Объективная оценка и сравнение результатов проводились с помощью методов вариационной статистики с применением ЭВМ БЗ-26.

В комплексное лечение входило назначение диеты (№5а или №5), антибиотиков широкого спектра действия, нитрофуранов, холеретиков; при гипокинезии – холекинетиков, тонизирующих средств; при гиперкинезии – спазмолитиков; при спазме сфинктеров – нитратов; лечебных зондирований, кислородного напитка.

СОСТОЯНИЕ КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ХОЛЕЦИСТИТА.

Полученные данные показывают, что в период выраженного обострения у больных хроническим холециститом активность кининовой системы крови была повышенной. Это проявлялось высоким уровнем калликреина, кининазы, суммарной БАЭЭ-эстеразной активности, более низким, по сравнению со здоровыми лицами, содержанием прекалликреина, кининогена и меньшей ингибиторной емкостью α_2 -макроглобулина (табл. I). Достоверность различий показателей всех компонентов при сравнении с контрольными была высокой ($p < 0,001$).

После лечения, наряду с клиническим улучшением, отмечалось снижение интенсивности кининообразования: уменьшилась активность калликреина ($p < 0,001$), кининазы ($p < 0,001$), суммарная БАЭЭ-эстеразная активность ($p < 0,02$); повышалось содержание кининогена ($p < 0,001$), прекалликреина ($p < 0,001$), α_2 -макроглобулина ($p < 0,01$). Однако активность КС оставалась выше, чем у здоровых (сохранялась достоверность различия всех показателей при сравнении с контрольными).

У больных с выраженным болевым синдромом по сравнению с

лицами, у которых интенсивность болевых ощущений была меньше, отмечалось достоверное повышение уровня калликреина ($81,66 \pm 7,21$ ед/л; $p < 0,001$), снижение содержания кининогена ($1,38 \cdot 10^{-2} \pm 0,10 \cdot 10^{-3}$ г/л; $p < 0,02$) и прекаликреина ($229,54 \pm 11,14$ ед/л; $p < 0,02$).

Эти данные свидетельствуют о том, что усиленное высвобождение кининов играет определенную роль в развитии болевых ощущений при хроническом холецистите.

Полученные результаты указывают также на связь КС с двигательной функцией желчного пузыря. Более высокий уровень калликреина ($73,23 \pm 7,10$ ед/л) и БАЭЭ-эстеразной активности ($47,3 \pm 2,4$ КЕ) у лиц с гипокинезией желчного пузыря, чем у больных с нормальной его двигательной функцией (активность калликреина - $45,30 \pm 8,19$ ед/л, $p < 0,01$; суммарная БАЭЭ-эстеразная активность - $33,5 \pm 4,1$ КЕ, $p < 0,01$) свидетельствует, что повышение активности кининообразующих ферментов направлено на восстановление взаимодействия КС с другими факторами, осуществляющими моторику желчных путей, в частности, с холецистокинином.

Таким образом, результаты исследований показывают, что повышение активности КС крови при хроническом холецистите играет определенную роль в его патогенезе, а степень изменения ее компонентов отражает клинические особенности течения заболевания. Это доказывает целесообразность применения показателей компонентов КС для диагностики воспаления желчных путей. Использование с указанной целью показателей общего анализа крови, белкового спектра сыворотки, тимоловой пробы, билирубинового обмена, активности трансфераз, щелочной фосфатазы, а также результатов исследования желчи подтверждает его наличие в 90% случаев. В то время как исследование активности кининовой системы дает

Таблица I

Показатели компонентов кининовой системы крови у больных
хроническим холециститом в стадии обострения

Группы обследованных	Здоровые лица	Больные хроническим холецисти- том		Показатель достовер- ности различия P		
		до лечения	после лечения	I-2	2-3	I-3
Определяемые показатели	I	2	3	I-2	2-3	I-3
Содержание прекалликреина в ед/л	380,04 \pm 28,72	253,46 \pm 8,26	302,19 \pm 10,24	<0,001	<0,001	<0,02
Активность калликреина в ед/л	13,18 \pm 2,57	71,12 \pm 4,58	42,04 \pm 3,45	<0,001	<0,001	<0,001
Содержание кининогена в г/л	3,52 \cdot 10 ⁻³ \pm \pm 0,32 \cdot 10 ⁻³	1,43 \cdot 10 ⁻³ \pm \pm 0,06 \cdot 10 ⁻³	2,18 \cdot 10 ⁻³ \pm \pm 0,11 \cdot 10 ⁻³	<0,001	<0,001	<0,001
Кининазная активность в нмоль ГК/мин.мл.	310,5 \pm 11,8	436,1 \pm 10,6	386,9 \pm 9,4	<0,001	<0,001	<0,001
Активность α_2 -макрогло- булина в ИЕ/л	4,55 \cdot 10 ³ \pm \pm 0,30 \cdot 10 ³	2,37 \cdot 10 ³ \pm \pm 0,12 \cdot 10 ³	2,89 \cdot 10 ³ \pm \pm 0,14 \cdot 10 ³	<0,001	<0,01	<0,001
Суммарная БАЭЭ-эстеразная активность сыворотки в ИЕ	30,4 \pm 1,9	43,4 \pm 1,7	37,2 \pm 1,6	<0,001	<0,02	<0,01

положительный ответ о наличии воспалительного процесса у 100% больных хроническим холециститом.

АКТИВНОСТЬ КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ И ГОРМОНА ХОЛЕКИНЕТИКА ДО И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ХОЛЕКИНЕТИКА (РАСТВОРА СОРБИТА) В ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНУЮ КИШКУ.

При изучении показателей компонентов КС в различные фазы желчевыделения установлено, что после введения холекинетика в двенадцатиперстную кишку (в IY фазу МДЗ) активность ее возрастает у всех обследованных лиц (табл.2), однако отмечено различие в динамике некоторых компонентов у больных и здоровых. У больных после введения холекинетика повышалась активность калликрина ($p < 0,02$), снижалось содержание кининогена ($p < 0,01$) и прекалликреина ($p < 0,02$). У здоровых лиц, в отличие от больных, уровень калликрина не изменялся ($p > 0,2$), а кининазная активность возрастала ($p < 0,001$).

На основании этих данных можно сделать предположение, что КС крови участвует в осуществлении функции желчевыделения. Изменение реакции КС на поступление холекинетика в двенадцатиперстную кишку у больных хроническим холециститом является одним из механизмов патогенеза дискинезий желчного пузыря и желчевыводящих путей.

При одновременном определении уровня ХК в крови и состояния КС выявлено возрастание их активности после введения холекинетика. Уровень гормона у больных в I фазу МДЗ составил $0,17 \pm 0,03$ ЕДУ (у здоровых - $0,14 \pm 0,02$ ЕДУ; $p > 0,2$), в IY фазу - $0,24 \pm 0,04$ ЕДУ (у здоровых - $0,31 \pm 0,05$ ЕДУ; $p > 0,2$). Повышение активности ХК после введения холекинетика было статистически достоверным в обеих группах обследованных лиц ($p < 0,01$).

II

С помощью корреляционного анализа у здоровых лиц установлена взаимосвязь между показателями некоторых компонентов КС и холецистокинином. До введения холекинетика она была прямой, достоверной между активностью гормона и кининазы ($r = +0,72$; $p < 0,05$). Анализ показателей определяемых компонентов после введения холекинетика выявил прямую связь ХК с прекалликреином ($r = +0,82$; $p < 0,01$) и обратную - с кининогеном ($r = -0,69$; $p < 0,05$).

Существование выявленной взаимосвязи, по-видимому, свидетельствует о том, что кининовая система и холецистокинин являются частью одной гуморальной системы, участвующей в осуществлении двигательной функции желчных путей.

Проведено сравнение уровня ХК в дуоденальном содержимом, крови, моче у больных хроническим холециститом и у лиц контрольной группы. При этом выявлено, что у больных до введения холекинетика активность гормона существенно не отличалась от уровня у здоровых и составила в дуоденальном содержимом $0,16 \pm 0,03$ ЕДУ, в крови - $0,17 \pm 0,03$ ЕДУ (у здоровых соответственно - $0,11 \pm 0,04$ ЕДУ, $p > 0,2$ и $0,14 \pm 0,02$ ЕДУ, $p > 0,2$). После введения холекинетика отмечалось значительное повышение уровня ХК в крови ($p < 0,01$) и в моче (I фаза МДЗ - $0,12 \pm 0,02$ ЕДУ; II фаза - $0,18 \pm 0,02$ ЕДУ; $p < 0,05$), а дуоденальном содержимом он практически не изменялся ($0,19 \pm 0,02$ ЕДУ; $p > 0,05$). Причем показатели активности гормона в пробах крови и мочи существенно не отличались от контрольных (уровень ее у здоровых составил в крови $0,31 \pm 0,05$ ЕДУ; $p > 0,5$; в моче - $0,23 \pm 0,03$ ЕДУ; $p > 0,2$) и только в дуоденальном содержимом были достоверно ниже (у здоровых - $0,29 \pm 0,03$ ЕДУ; $p < 0,05$).

Снижение активности ХК в дуоденальном содержимом после введения холекинетика сочеталось с нарушением моторики желчного пузыря у 85% обследованных больных, чаще всего - с гипокинезией (в 65% случаев).

Изучение уровня ХК в дуоденальном содержимом у лиц с различной двигательной функцией желчного пузыря показало, что до введения холекинетика при гипокинезии показатели его ($0,07 \pm 0,02$ ЕДУ) почти не отличались от контрольных ($0,11 \pm 0,04$ ЕДУ; $p > 0,2$), а при гиперкинезии превышали их более, чем в 2 раза ($0,24 \pm 0,04$ ЕДУ; $p < 0,05$). В IY фазе активность гормона у лиц с измененной моторикой желчного пузыря повышалась незначительно. При гипокинезии она была достоверно ниже, чем у здоровых (при гипокинезии - $0,15 \pm 0,04$ ЕДУ, у здоровых - $0,29 \pm 0,03$ ЕДУ; $p < 0,02$), а при гиперкинезии существенно не отличалась от нормы (составляла $0,19 \pm 0,04$ ЕДУ; $p > 0,05$).

Следовательно, уровень холецистокинина в дуоденальном содержимом характеризует состояние двигательной функции желчного пузыря. Показатели активности гормона в крови и моче не отражали особенности желчевыделения у обследованных лиц.

При исследовании влияния применяемой терапии на показатели компонентов КС и ХК (урохолецистокинина) было отмечено, что после лечения интенсивность кининообразования снижалась, а уровень гормона существенно не изменялся (в I фазу МЛЭ до лечения он составил $0,09 \pm 0,01$ ЕДУ, после лечения - $0,11 \pm 0,02$ ЕДУ; $p > 0,1$; в IY - соответственно $0,17 \pm 0,02$ ЕДУ и $0,16 \pm 0,02$ ЕДУ; $p > 0,5$). Кроме этого, выявлено уменьшение прироста активности урохолецистокинина после введения холекинетика (при сравнении ее показателей в I и IY фазы МЛЭ до лечения - $p < 0,001$; после

Таблица 2

Динамика показателей компонентов КС после введения холекинетика

Группы обследованных	Здоровые лица				Больные				Показатель достоверности различия P	
	I фаза МДЗ		IV фаза МДЗ		I фаза МДЗ		IV фаза МДЗ		I-2	3-4
Показатели	1	2	1	2	3	4	1	2	1-2	3-4
Содержание прекалликреина в ед/л	298,15±21,42	235,25±20,40	280,70±15,91	246,57±15,76	<0,01	<0,02				
Активность калликреина в ед/л	18,54±2,94	24,72±5,60	31,17±7,29	63,86±11,39	>0,2	<0,02				
Содержание кининогена в г/л	3,26·10 ⁻³ ± ±0,50·10 ⁻³	2,24·10 ⁻³ ± ±0,65·10 ⁻³	1,90·10 ⁻³ ± ±0,18·10 ⁻³	1,32·10 ⁻³ ± ±0,10·10 ⁻³	<0,001	<0,01				
Кининазная активность в Нмоль ГК/мин.мл	310,3±26,0	375,7±22,8	402,1±17,4	421,7±22,7	<0,001	>0,2				
Активность β_2 -макроглобулина в ИЕ/л	4,43·10 ³ ± ±0,67·10 ³	3,30·10 ³ ± ±0,50·10 ³	2,87·10 ³ ± ±0,52·10 ³	2,88·10 ³ ± ±0,44·10 ³	>0,1	>0,5				
Суммарная БАЭЭ-эстеразная активность в КЕ	29,1±3,9	36,3±4,0	43,8±4,6	52,5±4,7	>0,05	>0,1				

лечения - $p > 0,05$), что возможно, способствует сохранению нарушений желчевыделения у обследованных больных.

ДИНАМИКА КОМПОНЕНТОВ КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИ БЕСКАМЕННЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ (С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭПСИЛОН-АМИНОКАПРОНОВОЙ КИСЛОТЫ).

Повышение активности КС у больных с обострением хронического бескаменного холецистита обосновало применение для их лечения антикининовых препаратов, в частности, эпсилон-аминокапроновой кислоты (Э-АКК), так как доказано, что она снижает интенсивность кининообразования путем торможения превращения плазминогена в плазмин, который активирует прекалликреин и расщепляет кининоген с образованием свободных кининов (S. Okamoto, 1968).

Введение Э-АКК осуществлялось методом электрофореза, позволяющим создать повышенную концентрацию препарата в очаге воспаления и снизить его побочные действия. Электрофорез Э-АКК на область правого подреберья назначался по методике, предложенной и экспериментально обоснованной В.И.Балашовым (1971). Группа больных хроническим бескаменным холециститом (39 человек) получила электрофорез с Э-АКК ежедневно в течение 10-12 дней. В качестве контроля обследована группа больных (38 человек), не получавших антикининовых препаратов. Состав групп был идентичен по полу, возрасту, длительности заболевания и клинико-лабораторным показателям.

Сравнение результатов лечения обеих групп показало, что применение электрофореза Э-АКК ускоряет наступление клинического улучшения и повышает эффективность лечения: интенсивность болевых ощущений снижается у 79% больных к 8, диспептические расстройства прекращаются у 72% - к 10, болезненность при пальпации

Таблица 3

Динамика компонентов кининовой системы у больных хроническим холециститом в процессе лечения

Группы обследованных	Здоровые лица	Больные				Показатель достоверности различия P				
		леченные Э-АКК		не леченные Э-АКК						
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	2-3	1-3	4-5	1-5	
Показатели	1	2	3	4	5	2-3	1-3	4-5	1-5	
Содержание прекалликреина в ед/л	380,04±28,72	243,77±15,73	292,54±16,14	262,25±17,70	326,29±20,82	<0,05	<0,01	<0,02	>0,1	
Активность калликреина в ед/л	13,18±2,57	63,11±6,60	24,62±4,87	64,59±8,07	59,90±6,04	<0,001	<0,05	>0,5	<0,001	
Содержание кининогена в г/л	$3,52 \cdot 10^{-3} \pm 0,32 \cdot 10^{-3}$	$1,75 \cdot 10^{-3} \pm 0,11 \cdot 10^{-3}$	$2,58 \cdot 10^{-3} \pm 0,18 \cdot 10^{-3}$	$1,44 \cdot 10^{-3} \pm 0,15 \cdot 10^{-3}$	$2,02 \cdot 10^{-3} \pm 0,24 \cdot 10^{-3}$	<0,001	<0,02	<0,05	<0,001	51
Кининазная активность в Нмоль ГН/мин.мл	310,5±11,8	392,7±17,5	336,7±10,8	413,8±20,9	399,6±17,9	<0,01	>0,1	>0,5	<0,001	
Активность α ₂ -макробулина в МЕ/л	$4,55 \cdot 10^3 \pm 0,30 \cdot 10^3$	$2,40 \cdot 10^3 \pm 0,24 \cdot 10^3$	$3,26 \cdot 10^3 \pm 0,50 \cdot 10^3$	$2,37 \cdot 10^3 \pm 0,20 \cdot 10^3$	$2,72 \cdot 10^3 \pm 0,21 \cdot 10^3$	>0,1	<0,05	>3,2	<0,001	
Суммарная БАЭЭ-эстеразная активность в МЕ	30,4±1,9	43,3±3,4	35,4±2,4	43,6±2,4	38,4±3,6	>0,05	>0,1	>0,2	>0,05	

исчезает у 33% - к 15 дню лечения (без применения Э-АКК эти изменения в указанные сроки наступают соответственно у 42%, 47% и 16% больных), состояние полной ремиссии достигается у большего числа больных (на 14% больше, по сравнению с группой, не леченных этим препаратом). При изучении показателей КС у больных, леченных Э-АКК (табл.3), отмечено значительное снижение ее активности, проявившееся повышением содержания прекалликреина ($p < 0,05$), кининогена ($p < 0,001$), резким снижением уровня калликреина ($p < 0,001$). Суммарная БАЭЭ - эстеразная и кининазная активности сыворотки крови достигли нормальных показателей (при сравнении их показателей с контрольными $p > 0,1$). У больных, не получавших этот препарат, динамика показателей КС была меньше. Достоверно повысилось только содержание прекалликреина ($p < 0,02$) и кининогена ($p < 0,05$). Сравнение определяемых показателей после лечения выявило более выраженное снижение активности калликреина и кининазы у больных, леченных Э-АКК, чем у больных, не получавших ее (при сравнении показателей активности калликреина $p < 0,001$; кининазы - $p < 0,01$).

Следовательно, клинический эффект лечения Э-АКК связан с отчетливым влиянием ее на состояние КС, приводящим к уменьшению уровня свободных кининов и к снижению активности воспалительного процесса.

Результаты проведенных исследований доказывают участие кининовой системы в патогенезе хронических заболеваний желчных путей и целесообразность использования показателей ее компонентов для диагностики указанной патологии.

Усиленное кининообразование в период обострения хроничес-

кого холецистита, значительное возрастание уровня калликреина и суммарной БАЭЭ-эстеразной активности при гипокинезии желчного пузыря позволяют предположить, что активация кининовой системы крови является компенсаторной реакцией организма, направленной на устранение патологического процесса в желчных путях и нормализацию их двигательной функции. Высокое содержание кининов в крови может усиливать раздражение болевых рецепторов, резко повышать сосудистую проницаемость, способствуя миграции лейкоцитов, отеку тканей, усугубляя таким образом, течение болезни. В подобных случаях показано включать в комплексное лечение хронического бескаменного холецистита антикининовые препараты.

Данные об участии кининовой системы в осуществлении двигательной функции желчного пузыря и связи ее с гормоном холецистокинином дополняют представление о физиологической роли этой системы в организме, а также о патогенезе дискинезий желчных путей.

ВЫВОДЫ

1. Обострение хронического холецистита вызывает повышение активности кининовой системы крови (снижение содержания кининогена, прекалликреина, ингибитора α_2 -макроглобулина, возрастание уровня калликреина, кинаиназы и суммарной БАЭЭ-эстеразной активности сыворотки крови), которая снижается в процессе лечения.

2. Повышение активности КС крови после введения холекинетика в двенадцатиперстную кишку указывает на участие ее в регуляции желчевыделения.

3. Между компонентами КС (прекалликреином, кининогеном, кинаиназой) и холецистокинином у здоровых лиц выявлена достоверная взаимосвязь, что может служить подтверждением участия КС в осуществлении двигательной функции желчных путей.

4. Измененная реакция КС на введение холекинетика у больных хроническим холециститом является одним из механизмов патогенеза дискинезий желчных путей.

5. При нормальной двигательной функции желчного пузыря активность кининообразующих ферментов меньше, чем при гипокинезии.

6. Показатели компонентов кининовой системы могут использоваться в качестве дополнительных диагностических тестов, отражающих наличие воспалительного процесса в желчных путях, степень его активности, особенности течения заболевания и служить критерием эффективности лечения.

7. Количество пузырной желчи и время сокращения желчного пузыря на повторное введение холекинетика могут использоваться в качестве дополнительных критериев при определении состояния функции желчевыделения.

8. Показатели активности гормона холецистокинина в дуоденальном содержимом отражают состояние двигательной функции желчного пузыря и могут служить дополнительным тестом при диагностике дискинезий.

9. Высокий уровень кининообразования у больных с выраженным болевым синдромом и участие кининов в возникновении болей обосновывают включение в комплексное лечение этих больных антикининовых препаратов.

10. Более быстрый клинический эффект наряду с достоверным снижением интенсивности кининообразования при применении электрофореза эпсилон-аминокапроновой кислоты позволяет рекомендовать этот метод для лечения больных хроническим бескаменным холециститом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Уровень компонентов кининовой системы крови может служить дополнительным диагностическим тестом при хронических заболеваниях желчных путей, отражающим активность и особенности течения патологического процесса, его динамику, а также эффективность проведенного лечения.

2. Показатели активности холецистикинина в дуоденальном содержимом могут использоваться в качестве дополнительного критерия диагностики нарушений двигательной функции желчного пузыря.

3. Количество пузырной желчи и время сокращения желчного пузыря на повторное введение холекинетика в процессе многоментного дуоденального зондирования могут служить дополнительным тестом при оценке состояния моторно-тонической функции желчного пузыря.

4. В комплексное лечение больных хроническим бескаменным холециститом с выраженным болевым синдромом рекомендуется включать антикининовые препараты, в частности введение эpsilon-аминокапроновой кислоты методом электрофореза на область правого подреберья.

СПИСОК

ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. А.Д.Визир, Ф.Г.Коробейник, Е.Н.Бурчак. Состояние кининовой системы крови у больных хроническим холециститом с болевым синдромом. Врачебное дело, 1981, № 10, с.51-54.

2. Е.Н.Бурчак. Применение ϵ -аминокапроновой кислоты в комплексном лечении больных хроническим бескаменным холециститом. Врачебное дело, 1982, № 11, с.75-76.

3. А.Д.Визир, Е.Н.Бурчак. Изменение активности кининовой системы крови у больных хроническим холециститом. Терапевтический архив, 1983, № 3, с.63-70.

4. Е.Н.Бурчак. Об инстенсивности кининообразования у больных хроническим холециститом. Врачебное дело, 1983, № 3, с.15-18.

5. Е.Н.Бурчак. Взаимосвязь активности гормона холецистокинина и некоторых компонентов кининовой системы крови. Тезисы докладов межинститутской конференции молодых ученых "Актуальные вопросы современной эндокринологии и химии гормонов", Харьков, 1983, с.7-8.

6. Е.Н.Бурчак. Связь кининовой системы с состоянием моторики желчных путей. Тезисы докладов первого съезда гастроэнтерологов УССР, Днепропетровск, 1983, с.144.

7. Способ диагностики дискинезий желчного пузыря. Заявка № 3373372/28-13(188917) от 29.12.81 г. Положительное решение ВНИИГПЭ о признании ее изобретением и выдаче авторского свидетельства от 27.06.84 г. Авторы: А.Д.Визир, Е.Н.Бурчак.

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ, ИЗДАНЫЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Диагностика активности воспалительного процесса желчевыводящих путей. Информационное письмо. Киев, 1982 (сост. Е.Н.Бурчак).

2. Е.Н.Бурчак. Способ лечения хронического бескаменного холецистита. Информационное письмо о рационализаторских предложениях медицинских работников Запорожской области, Запорожье, 1983, с.77.

3. Е.Н.Бурчак. Способ диагностики обострений хронических воспалительных заболеваний желчных путей. Информационное письмо о рационализаторских предложениях медицинских работников Запорожской области, Запорожье, 1983, с.82.