

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ИМ. М. ГЕРАЦИ

A 14.00.09
A-725

На правах рукописи

АНТОНЯН ФАРИДА ХОРЕНОВНА

УДК 616.37 - 053 2:616 - 056

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ
ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

14.00.09 - педиатрия

А в т о р е ф е р а т
диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ереван - 1993

Работа выполнена на кафедре педиатрии № I Ереванского государственного медицинского института им. Мхитара Гараца.

Научные руководители: член-корр. РАМН,
засл. деятель науки РА,
профессор В.А. Аствацатурян,
доктор биологических наук
П.А. Казарян

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук,
профессор А.А. Галстян
доктор биологических наук,
профессор М.И. Агаджанян

Ведущая организация - Национальный Институт здравоохранения Республики Армения.

Защита состоится "___" _____ 1998 г. в _____ час.
на заседании специализированного совета К 075.03.02 Ереванского государственного медицинского института (375025, Ереван, ул. Корюна, 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ереванского медицинского института (375025, Ереван, ул. Корюна, 2).

Автореферат разослан "___" _____ 1998 г.

Ученый секретарь
специализированного совета,
доктор медицинских наук,

профессор

Г.А. Егнян Г.А. Егнян



Актуальность проблемы. В последние годы наблюдается учащение случаев периодической болезни (ПБ) как у взрослых, так и у детей. Неясность патогенетической природы ПБ, разноречивый характер описаний ее клиники и сложность наблюдающихся осложнений и дифференциальной диагностики от круга заболеваний, проявляющих сходство с ПБ подчеркивают актуальность данной патологии в педиатрии (В.А. Аствацатурян с соавт., 1962, 1974, 1985, 1989, 1990; С.Г. Слукун, 1964; Н.Г. Шонова, 1972; С.Р. Ибоян с соавт., 1974, 1979, 1987; Е.Х. Торосян, 1985 и др.).

При ПБ наблюдаются патологические изменения со стороны многих органов и систем, в том числе желудочно-кишечного тракта (О.М. Виноградова, 1973, П.П. Ананимян, 1974; Э.Е. Назаретян с соавт., 1981; А.А. Айвазян, 1982; В.А. Аствацатурян, Е.Х. Торосян, 1989; В.М. Арутюнян, Г.А. Егнян, 1990, 1991; *Reimann* 1963 и др.).

С этой позиции, на наш взгляд, большой как научный, так и практический интерес представляет изучение функционального состояния поджелудочной железы как органа координации, регуляции и контроля всех пищеварительных и многих метаболических процессов, так как в ней синтезируются ферменты, необходимые для внутрилюменного пищеварения всех пищевых продуктов, а также гормоны, регулирующие многообразные метаболические процессы (Баллер Н.Н. и др., 1980). Кроме того, в панкреатическом соке обнаружены ферменты, расщепляющие фосфолипидные структуры клеточных мембран, что позволяет говорить еще об одной важной функции этого органа (А.М. Уголев и др., 1969). Поэтому поражение различных структурных организаций поджелудочной железы может сопровождаться расстройством не только внешнесекреторной или внутрисекреторной функции железы, но и весьма существенными нарушениями многообразных функций всего организма.

Клиническое сходство обострения панкреатита с приступом ПБ в детском возрасте дает основание предполагать, что как клинически выраженное, так и abortивное поражение поджелудочной железы может иметь существенное значение в патогенезе ПБ и оказывать влияние на ее течение.

Цель и задачи исследования. Целью настоящей работы является изучение функционального состояния поджелудочной железы и перестройки метаболизма фосфолипидов (ФЛ) при ПБ у детей.

При выполнении исследования были поставлены следующие задачи:

1. Выявить клинические признаки вовлечения в патологический процесс поджелудочной железы при ПБ у детей.
2. Изучить внешнесекреторную функцию поджелудочной железы путем определения активности трипсина, ингибитора трипсина, амилазы, фосфолипазы А в сыворотке крови в разные периоды заболевания.
3. Изучить состояние инкреторной функции поджелудочной железы при ПБ у детей методом определения уровня свободного иммуно-реактивного инсулина в сыворотке крови.
4. Изучить количественные и качественные сдвиги ФЛ в сыворотке крови при ПБ у детей.
5. Исследовать изменения перечисленных показателей под действием тиосульфата натрия у больных ПБ.

Научная новизна. Впервые проведено комплексное изучение внешнесекреторной и внутрисекреторной функции поджелудочной железы с одновременным определением спектра ФЛ в сыворотке крови в различные периоды при ПБ у детей. Изучение активности фосфолипазы А при ПБ в клинике позволило выявить новые критерии оценки активности воспалительного процесса. Впервые доказано корректирующее влияние тиосульфата натрия на активность панкреатических ферментов при ПБ у детей. Впервые с помощью комплекса клинико-anamnestических, ла-

бораторных и инструментальных исследований изучено функциональное состояние поджелудочной железы в различные периоды заболевания.

В работе раскрыто также участие поджелудочной железы в патогенезе ПБ.

Практическая ценность. Разработаны новые критерии оценки активности воспалительного процесса при ПБ у детей. Обоснована необходимость исследования функционального состояния поджелудочной железы больных ПБ. Доказано корректирующее влияние тиосульфата натрия на активность панкреатических ферментов. Отсутствие побочных реакций, доступность препарата позволяет рекомендовать его в лечении ПБ у детей и в профилактике рецидивов.

Реализация результатов работы. Результаты исследования внедрены в клиническую практику соматического отделения Республиканской детской клинической больницы МЗ Республики Армения. Результаты работы используются в педагогическом процессе на № I кафедре педиатрии педиатрического факультета ЕрМИ.

Апробация диссертации. Основные фрагменты диссертационной работы доложены на Всесоюзной конференции молодых ученых (М., 1990), на отчетных научных сессиях Ереванского медицинского института (Ереван, 1988, 1989) и конференции молодых ученых Ереванского медицинского института (Ереван, 1988).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 работ в журналах и материалах Всесоюзной и Республиканской конференций. На основании результатов исследования получено удостоверение на рационализаторское предложение № 19 от 25.08.1989, Минздрав АрмССР и авторское свидетельство СССР (решение ГИТЭ изобретений № 4705102/30-14/081292, 1990 г.).

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста и состоит из следующих разделов: введение

ние, обзора литературы, материала и методов исследований, двух глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список использованной литературы включает 214 источников, из них - 113 отечественных и 101 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 8 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Работа выполнена на кафедре педиатрии № 1 ЕрМИ, на базе Республиканской детской клинической больницы МЗ РА, а также Центральной научно-исследовательской лаборатории Ереванского Института усовершенствования врачей МЗ СССР и в Отделе биохимии и криобиологии НИИ Гематологии и переливания крови МЗ РА.

Обследовано 210 больных в возрасте от 3 до 15 лет, поступивших в Республиканскую детскую клиническую больницу МЗ РА с предполагаемым диагнозом ПБ. У 112 больных была диагностирована ПБ. Диагноз ПБ ставился на основании анамнестических данных, полученных при собеседовании с родителями по "Схеме опроса у детей с предварительным диагнозом ПБ, клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Наряду с общеклиническими анализами, больным проводились следующие биохимические исследования: определение билирубина, холестерина, бета-липопротеидов, трансаминаз, общего белка и его фракций, тимоловой пробы, креатинина, С-реактивного протеина, сиаловых кислот, общей альфа-амилазы сыворотки крови и мочи, глюкозы крови натощак и на фоне двойной нагрузки глюкозой. У обследованных больных проводилось также гастроудоденоскопия, колоноскопия (по показаниям), со взятием биоптата слизистой прямой кишки на наличие амилоиды, сонография, урохолестистография.

4.

Для оценки состояния поджелудочной железы детей больных ПБ при клиническом обследовании мы учитывали преморбидный фон, возможные причины поражения поджелудочной железы, характер и стойкость болевого и диспептического синдромов. Определялись характерные болевые симптомы и точки (Ж.П.Гудзенко, 1980; Г.В.Римарчук, 1984).

Функциональное состояние ацинарных клеток поджелудочной железы определялось по уровню трипсина, ингибитора трипсина, общей амилазы, фосфолипазы А сыворотки крови. О функции бета-клеток поджелудочной железы судили по базальным уровням иммунореактивного инсулина сыворотки крови. Больные обследовались во время приступа и внеприступном периоде заболевания.

Трипсин и его ингибитор определяли по методу Эрлангера в модификации В.А.Шатерникова по субстрату БАПНА, альфа-амилаза сыворотки крови - по Каравеву. Амилитическую активность мочи исследовали после стимуляции прозеринном по методу Вольгемута. Исследование активности фосфолипазы А в сыворотке крови проводили по методу С.А.Тужилина и А.И.Салузенья, в модификации П.А.Казаряна (1986). Фракционирование индивидуальных фосфолипидов осуществляли методом тонкослойной хроматографии (Э.Пгала, 1965) в модификации П.А.Казаряна (1982) на закрепленном слое силикагеля марки ИС 5/40 мк (ЧССР). Инсулин в сыворотке крови определяли методом радиоиммунологического анализа. В работе использовали набор реактивов РИО-ИНС-ПГ-γ125 фирмы ИБК БССР. В качестве контроля служили данные, полученные при исследовании 22-х здоровых детей.

Все полученные данные обработаны с помощью биометрических методов: расчет средних величин и достоверность различия по критерию Стьюдента. При распределении больных мы пользовались классификацией ПБ у детей, предложенной В.А.Аствацатрянном с соавторами (1991).

5.

На основании данных анамнеза и клиничко-лабораторного обследования у 35 больных была диагностирована абдоминальная, у 18 - толкальная, а у 59 больных - смешанная формы ПБ. Все больные были распределены на три возрастные группы: I - от 3 до 6 лет - 17, II - от 7 до 10 лет - 43 и III - от 11 до 15 лет - 52 детей. Мальчиков было 73, девочек - 39.

Из обследованных у 15 больных имелась отчетливая клиничко-лабораторная картина амилоидоза.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинического материала показал, что большинство больных перенесли те или иные заболевания: ветряная оспа у 28,5%, эпидемический паротит - 26,8%, корь - 15,2%, частые ОРЗ - 19,6%, вирусный гепатит - 8,03%, лекарственная аллергия - 7,14%, до I года II,6% больных перенесли кишечную инфекцию. Аппендэктомия была проведена у 18 больных (16,7%), тупая травма живота наблюдалась у 6 (5,3%). К моменту постановки диагноза ПБ в стационаре лишь у 5,4% обследованных нами больных не обнаруживалось сопутствующей патологии. Причем, из сопутствующей патологии больший процент составили заболевания желудочно-кишечного тракта - хронические воспалительные заболевания желчевыводящей системы - 32,6%, дискинезия желчевыводящих путей - 35,7%, хронические гастродуодениты - 29,7%.

Следовательно, вышеуказанные заболевания, как во время обследования больных, так и в анамнезе дают основания для предположения об определенной связи проявляемости ПБ с патологией поджелудочной железы, так как по данным ряда авторов (Ж.П.Гудзенко, 1980; М.И.Богер, 1984; Г.В.Риварчук, 1987), эти факторы являются неблагоприятными в плане их возможного повреждающего действия на морфофункциональное состояние поджелудочной железы.

6.

Из 9 больных, перенесших вирусный гепатит, у 4 ПБ осложнилось амилоидозом.

Клиническая манифестация ПБ у большинства детей 69 (61,6%) - приходила на первые три года жизни, от 3 до 6 лет - 28 (25%) после 6 лет - 15 (13,3%).

Причина возникновения заболевания в большинстве случаев (67,8%) не выявлена.

Длительность заболевания у детей, больных ПБ в 53,5% случаев была более 6 лет, семейные случаи заболевания наблюдались у 23 (20,5%) больных. Кроме ПБ у членов семьи и близких родственников выявлен также значительный процент заболеваемости сахарным диабетом 20 (17,5%). Аналогичные данные отмечают и другие авторы (Аракелов и др.).

Частота приступов колебалась в довольно широких пределах: у 12 больных приступы повторялись 1-2 раза в неделю, у 36 - 1-2 раза в месяц, у 15 - 2-3 раза в год, а у остальных - какой-либо закономерности обнаружить не удалось.

Продолжительность приступа от 2 до 3 суток наблюдалась у половины больных - 58 (51,7%). Приступы часто возникали во второй половине дня, в вечерние и ночные часы - у 45 (40%).

Боли в животе являются одним из ведущих симптомов в клинике ПБ как у взрослого контингента (О.М.Виноградова, 1973; А.А.Айвазян, 1982; Meyerhoff, 1980), так и у детей (С.Г.Слукни, В.А.Аствацатрян, 1964; С.Р.Ибоян и др., 1974; В.А.Аствацатрян, Е.Х.Торосян, 1989). В наших исследованиях у 104 (92,2%) больных была выявлена абдоминалгия, которая в большинстве случаев 74 (66,07%) характеризовалась приступообразными болями с преимущественной локализацией по всему животу - 44,6%, в эпигастральной области - 19,6%, в правом подреберье - 42,8%, в левом - 14,3%. Почти у тре-

7.

ти детей выявилась иррадиация болей в левое и правое плечо, в спину (32,2%).

ПБ у детей часто сопровождается диспепсическими расстройствами (Т.А.Листенгарден, 1967; Р.А.Богомолова и др., 1971; В.А.Аставацатрян, Е.Х.Торосян, 1989). Наиболее типичные из них - понижение аппетита (68,7%), метеоризм (61,1%), тошнота (55,3%), рвота (50%), отрыжка (42,8%), запоры (28,7%), послабление стула (22,3%). У 5,3% больных на фоне болезни отмечалось значительное похудание.

При объективном исследовании болезненная пальпация живота в момент приступа отмечалась у всех больных, у 53 больных - по всему животу, у 22 - в эпигастриальной области, у 10 - левом подреберье, у 12 - правом подреберье. По мере уменьшения болевого синдрома и расслабления передней брюшной стенки у 14 больных (12,2%) выявлены болевые точки в проекционных панкреатических зонах: симптом "поворота", симптом Шофара, точка Джерардена, симптом Мейо-Робсона, симптом Гротта.

У 108 (96,4%) детей больных ПБ во время приступов болей отмечалась высокая температура в пределах 38-39°C и выше, а у остальных до 38°C. У 48 (42,8%) обследованных больных выявлен период предвестников ПБ (аура): недомогание, раздражительность, головная боль, сонливость, покалывание или похолодание конечностей, изменение настроения и неприятные ощущения со стороны желудочно-кишечного тракта. Очень часто наблюдающиеся во время ауры симптомы вегетососудистой дистонии сохраняются и во время самого приступа ПБ.

Таким образом, частота приведенных клинических симптомов свидетельствует о вовлечении в патологический процесс поджелудочной железы при ПБ у детей.

8.

На первом этапе исследований изучались изменения активности панкреатических ферментов в крови, в частности, трипсина, ингибитора трипсина, амилазы и фосфолипазы А при различных формах и различных периодах ПБ у детей. Проведенные исследования (табл. I) позволили установить, что ПБ у детей характеризуется значительными изменениями активности панкреатических ферментов, за исключением амилазы. Заметное понижение активности трипсина ($1,58 \pm 0,32$ нмоль/ (мин·мл), $P < 0,001$) при торакальной ($1,64 \pm 0,28$ нмоль/ (мин·мл), $P < 0,001$) абдоминальной и смешанной ($1,92 \pm 0,21$ нмоль/ (мин·мл), $P < 0,002$) форме заболевания сопровождается повышением активности ингибитора трипсина (α_1 - антитрипсина) в 1,5 раза ($P < 0,001$) при всех неосложненных формах заболевания. Можно допустить, что повышение активности ингибитора трипсина у обследованных больных связано с компенсаторно-приспособительной реакцией организма в ответ на увеличение протеолитической активности. Активность трипсина наиболее высока при ПБ, осложненной амилоидозом ($5,45 \pm 0,5$ нмоль/ (мин·мл) .

Работами О.М.Иванюты, А.В.Панасюк (1970) показано, что трипсин принимает участие в развитии амилоидоза. Активность ингибитора трипсина во время приступа и вне приступа почти одинакова при амилоидозе и колеблется в пределах нормальных величин ($439,8 \pm 17,5$ нмоль/ (мин·мл) и $493,6 \pm 22,3$ нмоль/ (мин·мл), $P > 0,25$). Одновременно активность фосфолипазы А повышается при всех формах и фазах заболевания ($P < 0,05$). При этом уровень амилазы в подавляющем большинстве случаев незначительно снижается. Хотя активность диастазы в моче при ПБ сохраняется в пределах нормы, при прозериновой стимуляции этот тест был положительным у большинства больных (54%), что, по-видимому, связано с вовлечением в патологический процесс поджелудочной железы.

9.

Таблица I

Изменение активности панкреатических ферментов в сыворотке крови при ПБ у детей.

Ферменты	Контроль (22)	Несложненная форма ПБ				ПБ осложненная амилоидозом (15)			
		торакальная (12)		абдоминальная (25)		смешанная (28)		амилоидозом (15)	
		I	2	I	2	I	2	I	2
Трипсин (нмоль/млн.мл)	2,74± 0,17	1,58± 0,32 P<0,001	3,78± 0,35 P<0,01	1,64± 0,28 P<0,001	4,35± 0,31 P<0,001	1,92± 0,21 P<0,002	4,37± 0,57 P<0,01	5,49± 0,5 P<0,001	8,08± 0,68 P<0,001
Ингибитор трипсина (нмоль/млн.мл)	463,3± 17,5	632,7± 29,8 P<0,001	500,6± 31,7 P>0,25	673,4± 25,6 P<0,001	557,7± 23,8 P<0,002	698,7± 35,8 P<0,001	542,7± 23,8 P<0,01	439,8± 17,5 P>0,5	493,6± 22,3 P>0,25
Фосфолипаза А (ус.ед.)	1,12± 0,02	1,50± 0,03 P<0,05	1,31± 0,10 P<0,05	1,75± 0,5 P<0,05	1,55± 0,08 P<0,05	1,76± 0,05 P<0,05	1,45± 0,07 P<0,05	2,20± 0,05 P<0,05	1,90± 0,08 P<0,05
Амилаза (г/ч.л)	22,7± 2,13	19,6± 3,07 P>0,05	17,58± 2,02 P<0,05	22,75± 1,96 P>0,5	20,45± 1,9 P>0,25	19,4± 3,07 P>0,25	18,86± 1,56 P>0,1	18,0± 2,23 P>0,1	14,4± 2,11 P<0,01

Примечание: I - во время приступа; 2 - вне приступа;

P₁ - при сравнении показателей во время приступа с контролем;P₂ - при сравнении показателей вне приступа с контролем.

10.

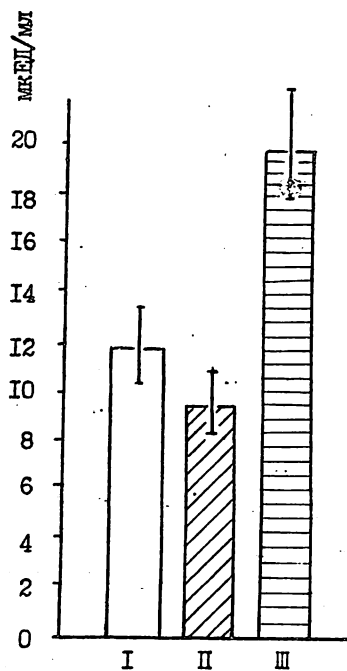
При исследовании активности панкреатических ферментов у больных детей с различными формами ПБ, было установлено, что изменения активности изученных ферментов более выражено при смешанной форме. Интересно, что сдвиги в уровне диастазы в моче (прозериновый тест) также наиболее выражены при смешанной форме ПБ.

Таким образом, ПБ у детей характеризуется существенным нарушением деятельности панкреатических ферментов, что свидетельствует о нарушении внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

Значительный интерес представляют результаты проведенных исследований по изучению внутрисекреторной функции поджелудочной железы. Имеющиеся литературные данные (О.М.Виноградова, 1967; Р.Е.Шахгадян, 1985; В.М.Арутюнян и др., 1992; *Jamie et al* 1982 и др.), свидетельствуют о том, что при ПБ отмечается явно выраженная тенденция к гипогликемии и признаки гиперинсулизма на фоне дисфункции гипоталамических образований, поражений печени, повышенного потребления тканями глюкозы. По данным В.М.Арутюняна, Г.А.Еганяна и З.А.Симона (1992) при различных клинических формах ПБ у взрослых во время приступа уровень инсулина в крови значительно увеличивается.

Результаты наших исследований (рис. I) позволили установить значительное увеличение уровня ИРИ в сыворотке крови больных ПБ вне приступа. Возрастание его уровня, наблюдающееся также и при панкреатитах (Г.В.Римарчук, 1987; *H'seng et al*, 1984), по-видимому, связано с компенсаторной реакцией организма, направленной на стимуляцию деятельности ацинарных клеток железы. Интересно, что эти изменения наиболее выражены при смешанной форме и особенно при осложненной форме (амилоидоз). По нашим данным во время приступа имеет место незначительное (P>0,05) уменьшение уровня ИРИ в сыворотке крови. Правомерность наших данных свидетель-

11.



I - здоровые
 II - ПБ во время приступа
 III - ПБ - вне приступа

Рис. I. Уровень иммуореактивного инсулина сыворотки крови при ПБ у детей.

12.

ствурт о развитии гипогликемии при ПБ у взрослых, что в свою очередь указывает на повышенный уровень инсулина в крови.

Таким образом, у детей, больных ПБ, имеет место значительное изменение ИРИ, что частично свидетельствует о нарушении внутрисекреторной функции поджелудочной железы. Несомненно, нарушение углеводного обмена может быть связано также с нарушением функции гипоталамуса (Ф.Фелиг, 1985; Э.П.Касаткина, 1990; Kokke, George 1970; Bonora E et al. 1989).

Для глубокого анализа молекулярных механизмов, обуславливающих нарушение функции поджелудочной железы, представляют особый интерес исследования по изучению состояния важнейших компонентов биомембран, главным образом, фосфолипидов, играющих существенную роль в определении метаболических, морфологических и функциональных особенностей мембран клеток поджелудочной железы, в том числе и ациноцитов. Не исключается, что предфазой ПБ являются глубокие метаболические нарушения с деструкцией мембранных структур различных тканей и органов, в том числе и мембран ацинарных клеток. Как известно, повреждение мембранных структур может привести к нарушению их проницаемости различных ионов и веществ. Выход отдельных ферментных систем из ациноцитов, например, имеет место при панкреатитах (Н.К.Пермяков, 1982; Wankem, 1981; Aho H et al. 1982).

По нашим данным (табл.2) ПБ характеризуется существенным нарушением количественного и качественного состава фосфолипидов крови. При ПБ у детей имеет место значительное (на 41%) уменьшение уровня фосфатидилхолинов и полиглицерофосфолипидов (примерно на 29%). Снижение уровня фосфатидилхолинов сопровождается заметным (статистически достоверным) повышением лизофосфатидилхолинов - цитотоксичных продуктов липолиза, что свидетельствует

13.

Таблица 2

Изменение спектра ФЛ (в %) и содержания глицерофосфата в сыворотке крови при ПБ у детей

Показатель	Здоровые (12)	Больные	
		Р ₁ ПБ вне приступа (20)	Р ₂ ПБ во время приступа (6)
Глицерофосфат	7,24±0,69	4,58±1,60 < 0,05	12,3±0,23 < 0,001
ЛФЛ	7,25±1,47	10,66±1,70 < 0,05	10,84±1,30 < 0,05
Сфингомиелин	13,89±1,16	13,00±1,40 > 0,5	13,82±4,96 > 0,5
ФЛ	49,01±3,23	28,87±5,30 < 0,001	21,97±3,23 < 0,05
Фосфатидилглицерол	8,48±1,03	12,60±2,90 > 0,2	15,25±1,13 < 0,05
Фосфатидилсерин	3,96±0,59	5,35±0,99 > 0,05	8,29±1,08 < 0,05
Полиглицерофосфолипиды	5,62±0,95	4,01±1,03 > 0,2	12,30±1,03 < 0,01
Сумма нейтральных ФЛ (НФЛ)	78,63	66,13	67,86
Сумма кислых ФЛ (КФЛ)	9,58	9,96	20,59
К НФЛ/КФЛ	8,2	6,9	3,3

Примечание: Р₁ - по сравнению данных ПБ вне приступа с контролем,
Р₂ - по сравнению данных ПБ во время приступа с контролем.

14.

об активации фосфолипазы А как одного из существенных патогенетических факторов при ПБ.

По данным некоторых исследователей (Е.М.Крепс, 1967; К.Г.Карагезян, 1972; П.А.Казарян, 1986; *Kazarian*, 1989) для нормального функционирования облепгических мембран особое значение придается перестройке коэффициента соотношения отдельных фосфолипидов.

Установлена применимость этой концепции в отношении различных органов и систем, в том числе и в отношении компонентов крови и для желудочной железы (П.А.Казарян, Д.В.Элеян, 1982). Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что при ПБ имеет место значительное уменьшение уровня коэффициента НФЛ/КФЛ, что происходит за счет уменьшения нейтральных - метаболитически более активных фосфолипидов. Снижение уровня полиглицерофосфолипидов, отличающихся высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот (Бурлакова Е.Б. и др., 1980; *Holtzman et al*, 1980), может быть обусловлено при ПБ вовлечением их в процесс перекисного окисления липидов. Накопление липидных перекисей в крови и в тканях способствует инициированию цепных свободнорадикальных реакций окисления с последующей дезорганизацией тканевого метаболизма и разрушением клеточных структур (В.Т.Партешко, 1969; А.И.Журавлев, 1975). Резкое (почти двукратное) снижение содержания фосфатидилхолинной с одновременным увеличением концентрации других фракций фосфатидов-глицеридов, в частности, фосфатидилсеринной, возможно обусловлено взаимопревращением этих соединений. В итоге отмечается нарушение фосфолипид-фосфолипидных соотношений, что может иметь существенное патогенетическое значение при этом заболевании.

Особого внимания заслуживает значительное снижение концен-

15.

трации глицерофосфата – исходного метаболита липогенеза (рис.2). Низкий уровень глицерофосфата указывает на подавление процессов биосинтеза фосфатидов – глицеридов и, следовательно, подавление скорости обновления биологических мембран (Kazarian et al, 1989).

Как известно, функционирование глицерофосфатной системы обеспечивает взаимопревращение глицеролипидов и глюкозы, а также транспорт экстрамитохондриального водорода в митохондрии, тем самым обуславливая степень энергообеспечения тканей. Нередко дефицит глюкозы восполняется за счет глицерофосфата, ресинтезирующегося в глюкозу. Именно этим подчеркивается существование важнейших метаболических путей, ведущих к образованию глюкозы из метаболитов липидов, что особенно необходимо при некоторых функциональных и патологических состояниях (П.А.Казарян, 1974; П.А.Казарян, Д.В.Элюян, 1985).

Таким образом, дефицит глицерофосфата может привести, с одной стороны, к существенному нарушению фосфатидогенеза и процессов обновления биомембран, и, с другой – к частичному нарушению глуконеогенеза и энергетического обмена в митохондриях.

Для выяснения существенных биохимических механизмов, обуславливающих количественные сдвиги фосфолипидов, нами были проведены специальные исследования по изучению активности фосфолипазы А. Изменение деятельности этого фермента связано с повреждением липидных компонентов мембранных структур клеток под действием различных факторов, в том числе и протеолитических ферментов, в частности трипсина. Как известно, активация фермента характеризуется увеличением лизофосфолипидов, которая приводит к повреждению мембран митохондрии и нарушению процессов синтеза АТФ.

Из вышеизложенного следует, что исследования активности фос-

16.

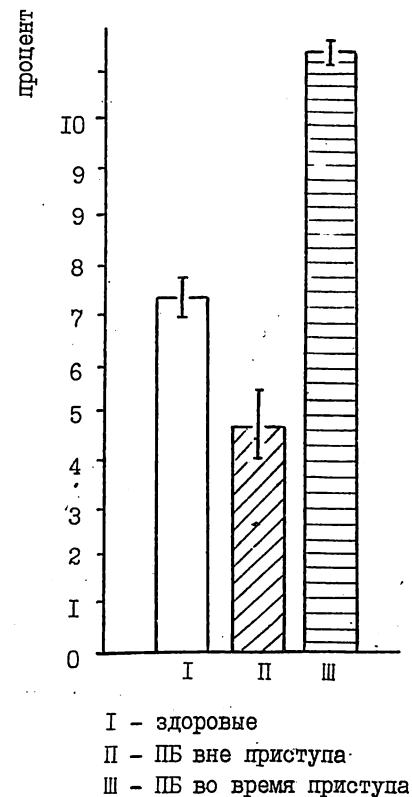


Рис.2. Уровень $L - \alpha$ - глицерофосфата в сыворотке крови при ПБ у детей.

17.

Фосфолипаза А представляет большой интерес с позиции выяснения ее патогенетического и диагностического значения при ПБ у детей.

Результаты исследований, приведенные на рис.3, свидетельствуют о значительных отклонениях активности ферментов сыворотки крови при ПБ у детей, в зависимости от формы и фазы заболевания. Повышение активности фермента имеет место в крови обследованных больных как в стадии ремиссии (а), так и во время приступов (б). Более глубокий анализ полученных результатов позволяет заключить, что степень изменения активности фосфолипазы А - умеренная (1,25-1,40), выраженная (1,46-1,75) и резкая (1,8-2,0) находится в прямой зависимости от тяжести заболевания (легкая, средняя и тяжелая степени, соответственно). Из данных следует, что умеренные изменения наблюдаются при торакальной форме заболевания (II); вне приступа, выраженные при абдоминальной и смешанной форме (III), а резкие - при ПБ, осложненной амилоидозом (IV).

Таким образом, ПБ у детей характеризуется нарушением деятельности фосфолипазы А в сыворотке крови. Повышение активности фермента, на наш взгляд связано как с активацией трипсина, так и изменением содержания биогенных аминов. Так как фосфолипаза А является также панкреатическим ферментом, нарушение ее деятельности частично связано с нарушением функции поджелудочной железы при ПБ у детей.

Изменение липидного состава биомембран, под действием фосфолипаз класса А может привести также к изменению способности лимфоидных клеток подвергавшихся активации под влиянием различных факторов (Martin J, 1981). Так, имеются данные о том, что индукция лимфоцитов через Fc - рецептор происходит путем активации фосфолипазы А₂ (Szamel M, Sheida S. 1981), воздействие анти-

18.

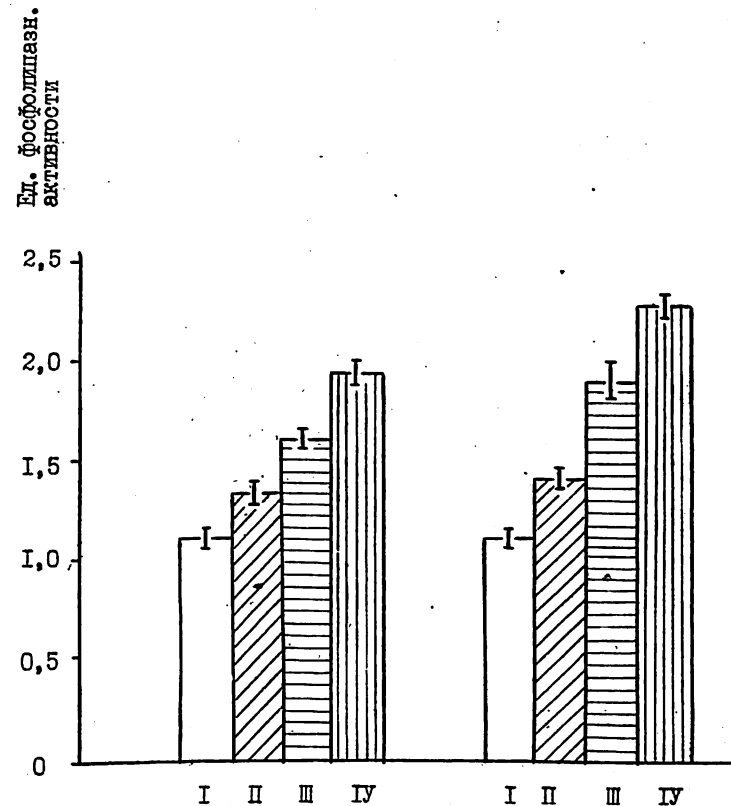


Рис.3. Изменение активности фосфолипазы А в сыворотке крови при периодической болезни (ПБ) у детей в зависимости от тяжести заболевания, а - в стадии ремиссии, б - в стадии приступа. I - здоровые, II - торакальная, III - абдоминальная и смешанная, IV - ПБ осложн. амилоидозом.

19.

генами на поверхностные иммуноглобулины приводит к активации фосфорилирования фосфоинозитидов, к их расщеплению, с образованием диацилглицеридов и к активации протеинкиназы C (Cambier 1985).

Итак, многообразное значение фосфолипаз класса А указывает на информативность определения этого показателя при периодической болезни у детей.

Обобщая вышеизложенное, можно заключить, что введение нового показателя (определение активности фосфолипазы А) позволяет уточнить степень активности воспалительного процесса при ПБ у детей и степень тяжести заболевания.

Терапевтический подход к периодической болезни (ПБ) значительно затруднен отсутствием завершенной этиопатогенетической концепции заболевания, многообразием клинических проявлений. Проведенные нами исследования свидетельствуют о том, что при ПБ у детей нарушено функциональное состояние поджелудочной железы, имеются также значительные изменения в уровне структурных компонентов биомембран. Как известно, тиосульфат натрия обладает противовоспалительным, антиоксидантным, антисептическим, десенсибилизирующим свойствами. Препарат оказывает выраженный корригирующий эффект на отдельные процессы метаболизма фосфолипидов, что проявляется подавлением активности фосфолипазы А и процессов перекисного окисления липидов с одновременной нормализацией уровня большинства фракций фосфолипидов (Kazarian P. A et al., 1900). Установлено, что тиосульфат натрия оказывает тормозящее влияние на прогрессирование патологического процесса в поджелудочной железе при панкреатите, повышает ее регенераторные возможности и способствует рассасыванию некротических масс, нормализует активность панкреатических ферментов в крови, предотвращает

повторные атаки панкреатита, а в дальнейшем препятствует склерозированию железы (Канаян А.С., Симаворян П.С., 1978; Канаян А.С. и др., 1983). Имеются указания, что аналогичными свойствами обладает и колхицин, который как антифибротическая субстанция также предотвращает развитие склероза в поджелудочной железе (Kunami et al., 1986).

Вышеизложенное послужило основанием для исследования корригирующего влияния тиосульфата натрия на активность панкреатических ферментов, в частности, на активность трипсина, ингибитора трипсина и фосфолипазы А при ПБ у детей.

Тиосульфат натрия назначался нами по 5-10 мл 30% раствора медленно струйно или внутривенно капельно на 100-200 мл 0,9% раствора хлорида натрия один раз в день в течение 10 дней.

Результаты исследований (табл.3) свидетельствуют о заметном изменении указанных показателей в крови обследованных больных.

Применение тиосульфата натрия характеризуется существенными изменениями изученных показателей функциональной активности поджелудочной железы. Примечательно, что в этих условиях наблюдается явно выраженная тенденция к нормализации уровня ингибитора трипсина ($506,4 \pm 21,6$ против контрольного $463,2 \pm 17,5$), тогда как активность трипсина и фосфолипазы А почти полностью нормализуется ($2,79 \pm 0,46$ при норме трипсина $2,74 \pm 0,17$ и $1,26 \pm 0,07$ при норме фосфолипазы А $1,12 \pm 0,02$). Ингибирующее влияние тиосульфата натрия на триптическую активность, по-видимому, реализуется путем блокады одного из внутрипанкреатических активаторов трипсина (катапсин) и непосредственным инактивирующим действием препарата на каталитически активную структуру фермента (разрыв -S-S- связи и восстановление их в SH (Торчинский Ю.М.,

Таблица 3

Изменения активности панкреатических ферментов до и после применения тиосульфата натрия при периодической болезни у детей

Ферменты	Здоровые (22)	До применения тиосульфата натрия (15)	После применения тиосульфата натрия (15)
Трипсин	2,74±0,17	3,76±0,56 P ₁ <0,05 P ₃ >0,5	2,79±0,46 P ₂ >0,05 P ₃ >0,5
Ингибитор трипсина нмоль/ (мин·мл)	463,2±17,5	579,71±22,6 P ₁ <0,05	506,4±21,6 P ₂ <0,05 P ₃ >0,05
Фосфолипаза А (усл. ед.)	I, 12±0,02	I, 74±0,11 P ₁ <0,001	I, 26±0,07 P ₂ <0,01 P ₃ >0,5

Примечание: P₁ - по сравнению данных до применения препарата с контролем,

P₂ - по сравнению данных до применения препарата с данными после применения ,

P₃ - по сравнению данных после применения препарата с контролем.

22.

1977).

Вышеизложенное свидетельствует о положительном действии тиосульфата натрия на функциональное состояние поджелудочной железы при ПБ у детей и позволяет рекомендовать его в комплексной терапии этого заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Периодическая болезнь у детей характеризуется нарушением функции поджелудочной железы, что проявляется существенным изменением деятельности панкреатических ферментов. Частота диспанкреатизма составляет 100%.

2. Вторичные панкреатиты 12,2% при периодической болезни у детей развиваются преимущественно у больных с длительно протекающими сочетанными заболеваниями желудочно-кишечного тракта и гепато-биллиарной системы.

3. При периодической болезни у детей в сыворотке крови отмечаются существенные изменения активности панкреатических ферментов, выражающиеся:

- а) понижением активности трипсина во время приступа при всех неосложненных формах заболевания;
- б) повышением уровня ингибитора трипсина;
- в) существенным изменением деятельности фосфолипазы А при всех формах заболевания;
- г) незначительным снижением активности амилазы.

4. Изменения активности панкреатических ферментов явно выражено при смешанной форме ПБ и особенно у больных, осложненным амилоидозом.

5. Периодическая болезнь у детей вне приступа характеризуется значительным увеличением уровня иммунореактивного инсулина,

23.

что свидетельствует о повышенной функциональной активности бета-клеток поджелудочной железы.

5. Периодическая болезнь у детей сопровождается существенным нарушением количественного и качественного состава фосфолипидов в сыворотке крови. При этом наблюдается:

- а) значительное уменьшение содержания фосфатидилхолинов и полиглицерофосфолипидов;
- б) повышение уровня лизофосфатидилхолинов - цитотоксичных продуктов липолиза;
- в) значительное уменьшение соотношения суммы нейтральных фосфолипидов к сумме кислых, что обеспечивается за счет уменьшения нейтральных фосфолипидов.

7. При периодической болезни у детей наблюдается значительное снижение концентрации глицерофосфата - исходного метаболита липогенеза, что свидетельствует о подавлении синтеза мембранных ФЛ.

8. Периодическая болезнь у детей характеризуется усилением процессов расщепления фосфолипидов, выражающиеся:

а) существенным повышением активности фосфолипазы А в сыворотке крови как в стадии ремиссии, так и в стадии приступа. Степень изменения активности фермента - умеренная, выраженная и резкая находится в прямой зависимости от тяжести заболевания;

б) резким увеличением уровня лизофосфатидилхолинов.

9. Тиосульфат натрия оказывает выраженный корригирующий эффект на активность панкреатических ферментов, что позволяет рекомендовать его в комплекс лечения периодической болезни у детей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для своевременного выявления поражения поджелудочной же-

лезы при периодической болезни у детей рекомендуется, наряду с определением трипсина и ингибитора трипсина, исследование активности фосфолипазы А в сыворотке крови, что позволяет установить степень тяжести заболевания.

2. Полученные результаты указывают на целесообразность включения в комплекс лечения больных детей периодической болезнью тиосульфата натрия, корригирующего активность панкреатических ферментов.

СВЕДЕНИЯ О ВНЕДРЕНИИ

Результаты работы внедрены в Республиканской детской клинической больнице г. Еревана.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Панкреатиты у детей // Журнал "Арохчапутюн" АН АрмССР, - № 1. - 1980. - с.3. (В соавт. Барсегян Р.Г., Оганджян Л.К.).

2. Активность системы трипсин-ингибитор трипсина при периодической болезни у детей // Журнал экспериментальной и клинической медицины АН АрмССР. - 1988. - Т. XXVIII. - № 5. - С. 423-426. (В соавт. Аствацатрян В.А., Барсегян Р.Г., Тевосян В.К.).

3. Исследование протеолитической активности сыворотки крови при периодической болезни у детей // Сборник трудов молодых ученых и специалистов. Вопросы общей и частной патологии. Ереван, 1988. - С. 65-66.

4. К вопросу о поражении поджелудочной железы при периодической болезни у детей // Тез. докл. 67-й отчетной научной сессии ЕрМИ, Ереван. - 1988. - С. 91. (В соавт. Тевосян В.К.).

5. Значение определения активности фосфолипазы А при периодической болезни у детей // ВИНТИ, депон. 13.02.90 г., - № 816-В 90. - С. 41. (В соавт. Казарян П.А.).

6. Изменение фосфолипид-фосфолипидных соотношений и уровень глицерофосфата в сыворотке крови при периодической болезни у детей // Журнал экспериментальной и клинической медицины АН Армении. 1992. - Т. XXXII. - № I. - С. 38-41. (В соавт. Казарян П.А., Аствацатрян В.А.).

7. Способ диагностики периодической болезни у детей. Радионализаторское предложение № 19 от 25.08.1989. Минздрав АрмССР. (В соавт. Казарян П.А.).

8. Способ определения активности воспалительного процесса при периодической болезни у детей. Авторское свидетельство на изобретение № I684686, 15 июня 1991 г. (В соавт. Казарян П.А.).

9. Способ определения функционального состояния поджелудочной железы при ПБ у детей. Рационализаторское предложение № 204 от 05.II.1993. ЕрМИ. (В соавт. Аствацатрян В.А., Барсебян Р.Г., Товосян В.К., Оганджян Л.К.).

Велик

Ա Մ Փ Ո Փ Ո Ւ Մ

Գործերական հիվանդության առաջող երեխաների ենթասամոքսային գեղձի ֆունկցիոնալ վիճակը ուսումնասիրելու նպատակով առջին անգամ հետազոտվել է ամիլազայի, արիպսինի և նրա ինհիբիտորի, Ֆոսֆոլիպազա Ա-ի, իմունոռեակտիվ ինսուլինի պախիլոլթյան ֆոֆոլոլթյունները, ինչպես նաև առանձին ֆոսֆոլիպիդների որակական և քանակական անդաշտերը, Ֆոսֆոլիպիդ-Ֆոսֆոլիպիդային հարաբերակցությունը, գլիցերոնոսֆատի և լիզոնոսֆոլիպիդների մակարդակը:

Հետազոտությունները կատարվել են 112 երեխաների արյան շիճուկում պարբերական հիվանդության ասորեր ճակի ժամանակ, նոպայի և միջնոպայական շրջանում: Ուսումնասիրությունների համար օգտագործվել են ժամանակակից կլինիկական և կենսաքիմիական մեթոդներ /սպեկտրոնոսմոգրիա, նրբաշերտային քրոմատոգրաֆիա և այլն/:

Կատարված հետազոտությունների արդյունքներով հաստատված է, որ հիվանդության ընդ որ ճակի ժամանակ անդի է ունենում պակիրեաթիկ ֆերմենտների պախիլոլթյան և առանձին Ֆոսֆոլիպիդների զգալի քանակական անդաշտեր: Այդ պայմաններում արյան շիճուկում նկատվում է մեծ սոկոսային պարունակություն ունեցող Ֆոսֆատիլիթոլինների և պոլիգլիցերոնոսֆոլիպիդների մակարդակի զգալի նվազում /համապատասխանաբար 41 և 29°/օ/ջ Ֆոսֆատիլիթոլինների քանակության նվազումը ուղեկցվում է լիպոլիզի ցիտոպլազմիկ արգասիքների՝ լիզոնոսֆատիլիթոլինների կոնցենտրացիայի նկատելի մեծացմամբ, միաժամանակ ստացված արդյունքները վկայում են շեղոց և թթու Ֆոսֆոլիպիդների հարաբերակցության նկատելի ֆոֆոլոլթյան մասին: Չհագեցած ռեպարթներով հարուստ Ֆոսֆատիլների մակարդակի նվազումը կարող է պայմանավորված լինել լիպիդային գերօքսիդացման պրոցեսներում նրանց ներգրավմամբ:

Հետազոտությունների արդյունքները վկայում են պարբերական հիվանդության առաջող երեխաների արյան մեջ Ֆոսֆոլիպազա Ա-ի պախիլոլթյան ըզգալի ֆոֆոլոլթյունների մասին՝ կախված հիվանդության ճակից և զարգացման ընթացքից: Չափավոր ֆոֆոլոլթյուններ են նկատվում հիվանդության կրճքային ճակի ժամանակ, արտահայտված՝ որովայնային և խտր ճակի ժամանակ, իսկ կարուկ ֆոֆոլոլթյուններ այն դեպքում, երբ պարբերական հիվանդությունը բարդացվել է ամիլոլիդոզով:

Նաերիումի թիոսուլֆատի օգտագործումից հետո նկատվում է ուսումնասիրված պակիրեաթիկ ֆերմենտների պախիլոլթյան կանոնավորում, որը թույլ է տալիս երաշխավորելու այն պարբերական հիվանդության առաջող երեխաների կոմպլեքսային բուժման ժամանակ:

15.05.2014

Бумага 30 x 40/8, 4 п/л,
Подписано к печати 20.12.93г. з.278, т.100
Отдел оперативной полиграфии Ереванского
медицинского института, Ереван - Корына 2

