

ЭКЗОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МЕХАНИЗМЫ ЕЕ РЕГУЛЯЦИИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Проф. О. В. НИКОЛАЕВА, ФЕРАС ДЖ. Н. АБУХАЛИЛ

Харьковский национальный медицинский университет

Обследовано 105 детей 6–17 лет с хронической гастродуоденальной патологией – нарушением экзокринной функции поджелудочной железы. Установлено три варианта дисфункции поджелудочной железы: гиперпанкреатизм (у 24,8%), гипопанкреатизм (у 5,7%), диспанкреатизм (у 69,5%). Обоснована целесообразность коррекции у больных нарушений вегетативного гомеостаза и снижения внутрижелудочной гиперацидности, что способствует нормализации функции поджелудочной железы и профилактике развития ее органической патологии.

Ключевые слова: функция поджелудочной железы, хроническая гастродуоденальная патология, дети.

Заболевания органов желудочно-кишечного тракта имеют значительный удельный вес среди патологий детского возраста, и их распространенность в последние годы возрастает [1]. Актуальной проблемой современной детской гастроэнтерологии является патология поджелудочной железы [2]. Ее поражение может наблюдаться практически при всех заболеваниях пищеварительной системы [3]. Одним из наименее изученных вопросов современной клинической панкреатологии являются функциональные нарушения поджелудочной железы [4, 5]. К ним относятся состояния, сопровождающиеся изменениями панкреатической секреции при отсутствии морфологических изменений. Нарушения секреторной функции поджелудочной железы могут проявляться в виде гиперпанкреатизма (увеличения объема секрета, синтеза бикарбонатов и ферментов), гипопанкреатизма (снижения секреторной активности) и диспанкреатизма (нарушения выработки одних ферментов при нормальном или повышенном уровне других) [6].

Основной путь регуляции внешнесекреторной функции поджелудочной железы – гуморальный [7]. Установлено стимулирующее и ингибирующее влияние целого ряда веществ на ацинарные и дуктальные клетки поджелудочной железы [6]. В частности, стимуляторами экзокринной секреторной активности железы являются холецистокинин, ацетилхолин, бомбезин, секретин, инсулин, оксид азота, серотонин, пептид гистидин-изолейцин, вазоактивный интестинальный пептид, норадреналин (через β -рецепторы), а ингибирующее влияние оказывают глюкагон, соматостатин, субстанция P, энкефалин, кальцитонин, кальцитонин-ген-релизинг пептид, желудочный ингибирующий пептид, панкреатический полипептид, кортикотропин, пептид YY, норадреналин (через α -рецепторы); предполагается ингибирующее влияние адреналина на дуктальные клетки [6, 8]. Нарушения секреторной активности поджелудочной железы

могут возникать при избыточном или недостаточном влиянии на нее стимуляторов и ингибиторов секреторной активности. Выяснение ведущих патогенетических механизмов экзокринной дисфункции поджелудочной железы имеет важное значение как для предотвращения развития панкреатитов и их осложнений, так и в целом для совершенствования терапии детей с хроническими заболеваниями пищеварительной системы.

Целью настоящего исследования явилось изучение функционального состояния поджелудочной железы и механизмов его регуляции у детей с хронической гастродуоденальной патологией для обоснования патогенетической терапии.

Проведено обследование 105 детей 6–17 лет, находившихся на лечении в Харьковской областной детской клинической больнице по поводу обострения хронической гастродуоденальной патологии. Мальчиков было 51 (48,6%), девочек – 54 (51,4%). Большинство детей было старше 11 лет – 73 (68,5%, $p < 0,001$) пациента. Верификация диагноза проводилась на основании тщательного клинико-лабораторного и инструментального обследования больных. Всем детям проведено эзофагогастродуоденоскопическое исследование (эндоскопом GIF P-30 фирмы Olympus). Интрагастральная рН-метрия проводилась аппаратом АГМ-01 (Россия).

Для оценки секреторной активности поджелудочной железы в сыворотке крови определялись липаза с помощью наборов реагентов фирмы Corma (Польша) по прилагаемым инструкциям, трипсин (Tr) (радиоиммунологическим методом) с помощью набора RIA-Gnost Trypsin фирмы Cisbio (Франция), инсулин (радиоиммунологическим методом) с помощью набора Рио-ИНС-ПГ¹²⁵I (Беларусь), глюкагон (радиоиммунологическим методом) с помощью набора Euria-Glucagon RB310 Euro-Diagnostica Sweden (Швейцария), α -амилаза в крови методом Каравея [9], адреналин

и норадреналин в сыворотке крови методом колоночной хроматографии на спектрофлуориметре Hitachi (Япония) с последующим флюориметрическим анализом согласно методу С. Atack [10], серотонин иммуноферментным методом с помощью наборов реагентов Serotonin ELI-SA фирмы IBL (Hamburg, Germany).

Функциональное состояние вегетативной нервной системы (ВНС) оценивалось на основании изучения исходного вегетативного тонуса (по специальной таблице, разработанной в отделе вегетативной патологии I ММИ) [11]. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета анализа программы Microsoft Excel-2003.

Состояние больных в основном было средней тяжести (у 2 – тяжелое). Наиболее часто отмечались жалобы на боли в животе (93,3%, $p < 0,001$), тошноту (70,4%, $p < 0,001$), рвоту (24,8%), изжогу (27,9%), отрыжку (20,0%), снижение аппетита (21,9%), запоры (19,0%), горечь во рту (8,3%), повышенную утомляемость (17,1%), эмоциональную лабильность (57,1%, $p < 0,05$), цефалгии (44,8%), колические боли в области сердца преимущественно на фоне эмоциональных и физических перегрузок (40,0%), плохую переносимость транспорта (22,9%). Небольшое количество детей беспокоили вздутие живота, неустойчивый стул, головокружение, артралгии, боли в ногах, ночной энурез и др.

Длительность заболевания органов пищеварительной системы у больных была от 7 дн до 15 лет; у большинства из них (68,6%, $p < 0,001$) она составляла 1–4 года. Почти у всех пациентов (98,1%, $p < 0,001$) наблюдалась сочетанная патология органов пищеварительной системы. Наиболее частыми были хронический гастродуоденит (73,3%), хронический холецистохолангит (24,8%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (21,9%), дискинезия желчевыводящих путей (73,3%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (17,1%) .

Экзокринная функция поджелудочной железы делится на экболическую (продукция ферментов) и гидрокинетическую (секреция воды, бикарбонатов, электролитов). Мы изучали экболическую функцию поджелудочной железы на основании определения содержания в сыворотке крови липазы, трипсина, α -амилазы. В результате проведенного исследования установлено наличие дисферментемии у всех больных. Характер изменения содержания в сыворотке крови ферментов, количество пациентов, у которых наблюдаются изменения уровня ферментемии, и собственно ее уровень представлены в табл. 1.

Отклонение от норматива содержания в сыворотке крови липазы установлено у 94 больных (89,5 \pm 3,0%, $p < 0,001$). У 59 (62,8 \pm 5,0%; $p < 0,001$) из этих детей было его повышение в среднем на 32,7%, у 35 (37,2 \pm 5,0%) – снижение в среднем на 20%, т. е. преобладающим вариантом дислипаземии являлось повышение ее уровня ($p < 0,001$).

Изменение уровня трипсина выявлено у 67 больных (87,0% \pm 3,8; $p < 0,001$); количество больных

с гипер- и гипотрипсинемией существенно не отличалось: 30 (44,8 \pm 6,0%) и 37 (55,2 \pm 6,0%) соответственно. Степень отклонения уровня трипсина от нормативного оказалась выше, чем липазы, и составила у больных с гипертрипсинемией в среднем 88,4%, у больных с гипотрипсинемией 24,4%.

Изменение уровня α -амилаземии наблюдалось у 87 больных (83,7 \pm 3,6%; $p < 0,001$), из них гиперамилаземия – у 53 (60,9 \pm 5,2%; $p < 0,05$) со средним уровнем, превышающим норматив на 31,4%, и гипоамилаземия – у 34 (39,1 \pm 5,3%) до 34,1% (табл. 1), т. е. преобладающим вариантом дисамилаземии являлось повышение ее уровня ($p < 0,001$).

Анализ характера изменений ферментемии показал, что нормального уровня всех трех панкреатических ферментов у больных не было. Установлено три варианта дисфункции поджелудочной железы: у 26 (24,8%) детей наблюдался гиперпанкреатизм (повышение амилалитической, протеолитической и липолитической активности поджелудочной железы), у 6 (5,7%) гипопанкреатизм (снижение амилалитической, протеолитической и липолитической активности поджелудочной железы) и у 73 (69,5%) диспанкреатизм (разнонаправленность изменения уровня панкреатических ферментов). У пациентов с диспанкреатизмом установили наличие 15 вариантов дисферментемии. Из них наиболее часто у больных наблюдались сочетания: гиперлипаземия + гипертрипсинемия + гипоамилаземия (у 25,5%), гипертрипсинемия + гиперамилаземия + гиполлипаземия (у 18,2%) и гиперлипаземия + гипертрипсинемия + нормальный уровень амилаземии (у 9,1%). В целом у больных диспанкреатизмом преобладало повышение уровня двух из трех ферментов (у 63,6% детей, $p < 0,001$).

Таблица 1

Изменения содержания в сыворотке крови ферментов поджелудочной железы и уровень ферментемии у больных с хронической гастродуоденальной патологией

Изменение уровня ферментов		Количество больных, %	Уровень ферментемии (% от норматива)
Липаза (n = 105)	повышение	56,2 \pm 4,8*	132,7 \pm 3,8*
	снижение	33,3 \pm 4,6	80,0 \pm 1,7*
	норма	10,5 \pm 3,0	100,4 \pm 1,4***
Трипсин (n = 77)	повышение	39,0 \pm 5,6	188,4 \pm 10,2*
	снижение	48,1 \pm 5,7	75,6 \pm 1,96*
	норма	13,0 \pm 3,9	99,5 \pm 0,8***
α -амилаза (n = 104)	повышение	51,0 \pm 4,9**	131,7 \pm 2,1*
	снижение	32,7 \pm 4,6	65,9 \pm 3,0*
	норма	16,3 \pm 3,6	100,4 \pm 1,5***

Примечания: * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$; *** $p > 0,05$.

Нарушения секреторной активности поджелудочной железы могут возникать при избыточном или недостаточном влиянии на нее стимуляторов и ингибиторов секреторной активности ацинарных и дуктальных клеток. Мы изучили активность некоторых из них: оценили функциональное состояние ВНС, исследовали уровень в сыворотке крови адреналина, норадреналина, серотонина, инсулина и глюкагона.

Функциональное состояние ВНС оценивали у 48 больных на основании изучения исходного вегетативного тонуса. Его оценка показала, что у подавляющего большинства наблюдаемых пациентов доминирует ($p < 0,001$) ваготонический исходный вегетативный тонус как в целом, так и в пищеварительной системе (табл. 2).

Изучение вегетативного гомеостаза выявило доминирование тонуса парасимпатического отдела ВНС у подавляющего большинства больных (табл. 3). Установлено, что ацетилхолин, нейромедиатор холинергических нервных волокон парасимпатической нервной системы, стимулирует секреторную активность ацинарных клеток поджелудочной железы, кислотообразующую активность желудка, снижает тонус сфинктеров и повышает двигательную активность органов гастродуоденальной зоны, что способствует возникновению рефлюксов. Это свидетельствует о важности ваготонии в развитии функциональных нарушений

поджелудочной железы, в частности активации ее секреторной активности.

Соляная кислота оказывает стимулирующее влияние на секреторную активность поджелудочной железы через активацию продукции секретина слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки [6, 8]. Поэтому мы изучили состояние кислотообразующей функции желудка у 55 пациентов и установили, что средний уровень внутрижелудочной рН у них оказался умеренно сниженным ($1,56 \pm 0,06$). При этом снижение показателя рН у больных имело место в 5,7 раза чаще, чем его повышение, и в 5 раз чаще, чем его нормальный уровень (табл. 4).

Это доказывает значимость влияния гиперацидности на функциональное состояние поджелудочной железы у пациентов.

Исследование уровня катехоламинов в сыворотке крови проведено у 105 больных. У большинства (62,0%) больных установлено снижение уровня адреналина (в среднем на 76,1%) и уровня серотонина (у 70,5% в среднем на 45,8%) (табл. 5).

Снижение первого отмечалось в 2 раза чаще, чем повышение, а снижение второго — почти в 3 раза чаще, чем повышение. Изменение уровня норадреналина установлено у 87,6% больных, причем его повышение и снижение встречалось одинаково часто.

По современным представлениям, норадреналин через β -рецепторы оказывает стимулирующее действие на ацинарные клетки поджелудочной железы и через α -рецепторы — ингибирующее действие; серотонин оказывает стимулирующее влияние на ацинарные клетки; предполагается ингибирующее влияние адреналина на дуктальные клетки поджелудочной железы. На основании проведенных исследований можно констатировать, что у наших пациентов значение норадреналина и серотонина как стимуляторов секреторной активности поджелудочной железы существенно ниже, чем ваготонии и внутрижелудочной гиперацидности. Последние имели место соответственно у 93,7% ($p < 0,001$) и 72,7% ($p < 0,001$) пациентов, в то время как повышение уровня норадреналина и серотонина наблюдалось соответственно у 49,5% ($p > 0,05$) и 26,7% ($p > 0,05$) больных. Значимость ингибиторного влияния адреналина можно предположить у больных с гипопанкреатизмом, у 83,3% ($p < 0,01$) из которых наблюдалось повышение его уровня.

Для оценки эндокринной функции поджелудочной железы у 43 больных проведено исследование в сыворотке крови уровней инсулина и глюкагона. Изменение уровня инсулина установлено у 39 (90,7%) детей: у $74,4 \pm 7,0\%$ из них имело место повышение содержания инсулина в среднем на 61,9% ($p < 0,01$), у $25,6 \pm 7,0\%$ — снижение в среднем на 13,8% ($p < 0,05$) (табл. 6).

В целом гиперинсулинемия встречалась у больных в 2,9 раза чаще, чем гипoinsулинемия, и в 7,2 раза чаще, чем нормальный уровень

Таблица 2

Характеристика исходного вегетативного тонуса (в % от количества больных)

Исходный вегетативный тонус		Количество больных, %
Общий	Симпатикотония	2,1±2,1
	Ваготония	93,7±3,5*
	Амфотония	4,2±2,9
В пищеварительной системе	Симпатикотония	2,1±2,1
	Ваготония	95,8±2,9*
	Амфотония	2,1±2,1

Примечание. * $p < 0,001$.

Таблица 3

Частота встречаемости вероятности преобладания парасимпатических (Рп) и симпатических (Рс) влияний ВНС у больных

Исходный вегетативный тонус, %		Количество больных, %
Общий	Рс	38,2±0,7
	Рп	61,8±0,7*
В пищеварительной системе	Рс	19,5±1,8
	Рп	80,5±1,8

Примечание. * $p < 0,001$ (сравнение между Рс и Рп).

инсулина, а степень повышения уровня инсулина у пациентов была существенно (в 4,5 раза) выше, чем степень его снижения.

Изменение уровня глюкозагона установлено у 29 (67,4%) больных. Из них у 48,3±9,4% имелось повышение содержания глюкозагона в среднем на 42,5% ($p < 0,01$), у 51,7±9,4% — снижение в среднем на 30,2%. Количество детей с повышенным, сниженным и нормальным уровнем глюкозагона оказалось примерно одинаковым, а степень повышения уровня глюкозагона у пациентов несущественно (в 1,4 раза) выше, чем степень его снижения.

Анализ возможных вариантов сочетания изменений уровней инсулина и глюкозагона показал, что наиболее часто у пациентов сочетались гиперинсулинемия с гиперглюкозагонемией (у 23,3%) и гиперинсулинемия с гипоглюкозагонемией (у 25,6%); несколько реже (у 18,6%) наблюдалось сочетание гиперинсулинемии с нормальным уровнем глюкозагона.

Детальное всестороннее обследование больных позволило исключить у них первичную эндокринную патологию, поэтому отклонения от нормативных значений уровня инсулина и глюкозагона в сыворотке крови следует расценивать как вторичные на фоне дисфункции поджелудочной железы, обусловленной хронической гастродуоденальной патологией и патологией желчевыделительной системы.

Установлено, что изменения эндокринной и экзокринной функций поджелудочной железы взаимосвязаны. Инсулин оказывает стимулирующее влияние на секреторную активность поджелудочной железы, а глюкозагон — ингибирующее [8]. Поэтому для выяснения доминирующего влияния этих гормонов на экзокринную функцию поджелудочной железы проведено изучение соотношения уровня инсулина и глюкозагона, в результате которого у большинства больных зафиксировано его повышение в среднем в 1,7 раза ($p < 0,001$) (табл. 6); снижение (в среднем на 28,6%, $p < 0,001$) и нормальное значение наблюдались в 2,3 раза реже ($p < 0,01$). Полученные данные могут свидетельствовать о том, что стимулирующее влияние инсулина на секреторную активность поджелудочной железы выражено больше, чем ингибирующее влияние глюкозагона.

У всех детей с хронической гастродуоденальной патологией наблюдалось нарушение экзокринной функции поджелудочной железы. Частота встречаемости отклонений от норматива содержания в крови больных липазы, трипсина и α -амилазы примерно одинакова (89,5%, 87,0%, 83,7% соответственно). Повышение уровня липазы и α -амилазы встречалось достоверно чаще, чем снижение, а количество детей с повышенным и сниженным содержанием в крови трипсина существенно не отличалось. Установлено три варианта дисфункции поджелудочной железы: гиперпанкреатизм (у 24,8%), гипопанкреатизм (у 5,7%), диспанкреатизм (у 69,5%). Существенное

Таблица 4

Частота изменения внутрижелудочной рН у больных (в % от количества детей)

Изменение показателя внутрижелудочной рН	Количество больных, % (n = 55)
Повышение	12,7±4,5**
Снижение	72,7±6,0*
Норма	14,6±4,8**

Примечания. * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$.

Таблица 5

Изменения уровня катехоламинов в сыворотке крови больных

Изменение уровня катехоламинов	Количество больных, %	Уровень показателя (% от норматива)
Адреналин	повышение	31,4±4,5
	снижение	62,9±4,7*
	норма	5,7±2,2
Нор-адреналин	повышение	49,5±4,9
	снижение	38,1±4,7
	норма	12,4±3,2
Серотонин	повышение	26,7±4,3
	снижение	70,5±4,4*
	норма	2,9±1,6

Примечания: * $p < 0,001$ (внутригрупповое сравнение); ** $p > 0,05$ (сравнение с нормативом).

Таблица 6

Изменение содержания в сыворотке крови инсулина, глюкозагона и их соотношения у наблюдаемых больных

Изменение уровня инсулина и глюкозагона	Количество больных, %	Уровень показателя (% от норматива)
Инсулин (n = 43)	повышение	67,4±7,2*
	снижение	23,3±6,5
	норма	9,3±4,4
Глюкозагон (n = 43)	повышение	32,6±7,2
	снижение	34,8±7,3
	норма	32,6±7,2
Инсулин/глюкозагон (n = 43)	повышение	53,4±7,6**
	снижение	23,3±6,5
	норма	23,3±6,5

Примечания: * $p < 0,001$, ** $p < 0,01$ (внутригрупповое сравнение); *** $p < 0,05$; **** $p > 0,05$.

значение в активации секреторной активности поджелудочной железы, наблюдаемой у большинства обследованных детей с хронической гастродуоденальной патологией, имели повышение тонуса парасимпатического отдела ВНС, гиперинсулинемия, гиперацидность внутрижелудочной среды и, в меньшей степени, гипернорадреналинемия. Снижение секреторной активности поджелудочной железы у больных было связано не со снижением стимулирующего влияния указанных факторов или повышением ингибиторного влияния глюкагона, норадреналина, адреналина,

а с истощением функциональных резервов поджелудочной железы из-за ее функционального перенапряжения.

Таким образом, результаты проведенного исследования обосновывают целесообразность коррекции у пациентов нарушений вегетативного гомеостаза и снижения внутрижелудочной гиперацидности, что будет способствовать как повышению эффективности терапии хронической гастродуоденальной патологии, так и нормализации функционального состояния поджелудочной железы, лежащей в основе профилактики ее заболеваний.

Литература

1. Белоусов Ю. В. Захворювання органів травлення у дітей.— Харків: ІНЖЕК, 2004.— 123 с.
2. Передерий В. Г., Ткач С. М. Болезни поджелудочной железы.— К.: Укр. фітосоц. центр, 2001.— 240 с.
3. Детская гастроэнтерология. Избранные главы / Под ред. А. А. Баранова, Е. В. Климанской, В. Г. Римарчук.— М.: Медицина, 2002.— С. 390–423.
4. Римарчук Г. В. Современные аспекты диагностики хронического панкреатита у детей // Рос. педиатрич. журн.— 1998.— № 1.— С. 43–49.
5. Дорофеев А. Э. Функциональные нарушения поджелудочной железы // Мистецтво лікування.— 2006.— № 2.— С. 25–30.
6. Губергриц Н. Б., Христич Т. Н. Клиническая панкреатология.— Донецк: ООО «Лебедь», 2000.— 416 с.
7. Хидоятов Б. А., Гонтмахер В. М., Альфетаев А. С. К вопросу о механизме выделения ферментов поджелудочной железы при перевязке ее выводных протоков // Ферментовыделительная деятельность пищеварительных желез и ее регуляция.— Ташкент: Медицина, 1999.— С. 300–301.
8. Коротько Г. Ф. Секрция поджелудочной железы.— М.: Триада-Х, 2002.— 224 с.
9. Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. проф. В. В. Меньшикова.— М.: Медицина, 1987.— 248 с.
10. Atack C., Magnusson T. A procedure for the isolation of Noradrenaline (together with Adrenaline), Dopamine, 5-Hydroxytryptamine and Histamine from the Same Tissue Sample using a Single Column of Strongly acidic cation exchange Resin // Acta pramacology et toxicol.— 1978.— Vol. 42, № 7.— P. 35–37.
11. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / Под ред. А. М. Вейна.— М.: Мед. информ. агентство, 1998.— 752 с.

ЕКЗОКРИННА ФУНКЦІЯ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА МЕХАНІЗМИ ЇЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ДІТЕЙ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

О. В. НИКОЛАЄВА, ФЕРАС ДЖ. Н. АБУХАЛІЛ

Обстежено 105 дітей 6–17 років із хронічною гастродуоденальною патологією — порушенням екзокринної функції підшлункової залози. Визначені три варіанта дисфункції підшлункової залози: гіперпанкреатизм (у 24,8%), гіпопанкреатизм (у 5,7%), диспанкреатизм (у 69,5%). Обґрунтовано доцільність корекції у хворих порушень вегетативного гомеостазу і зниження внутрішньошлункової гіперацидності, що сприяє нормалізації функції підшлункової залози і профілактиці розвитку її органічної патології.

Ключові слова: функція підшлункової залози, хронічна гастродуоденальна патологія, діти.

EXOCRINE FUNCTION OF THE PANCREAS AND MECHANISMS OF ITS REGULATION IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENAL PATHOLOGY

O. V. NIKOLAYEVA, FERAS J. N. ABUKHALIL

One hundred and five children with chronic gastroduodenal pathology (disorders of exocrine pancreas function) were investigated. Three variants of pancreas dysfunction (hyperpancreatism 24,8%, hypopancreatism 5,7%, dyspancreatism 69,5%) were established. The expediency of correction of vegetative homeostasis disorders and reduction of intragastric hyperacidity, which can promote normalizing pancreas function and prevention its organic pathology development, was substantiated.

Key words: pancreas function, chronic gastroduodenal pathology, children.

Поступила 25.05.2010