

УДК 616.33/.342-036.12:616.37-07]-053.2

© О.В. Николаева, 2012.

ПАТОГЕНЕЗ ЭКЗОКРИННОЙ ДИСФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

О.В. Николаева

Харьковский национальный медицинский университет, кафедра патологической физиологии (зав. – проф. О.В. Николаева), г. Харьков.

PATHOGENESIS OF EXOCRINE DYSFUNCTION OF PANCREAS IN CHILDREN WITH CHRONIC DISEASES OF GASTRODUODENAL ZONE

O.V. Nikolayeva

SUMMARY

105 children aged 6-17 with chronic gastroduodenal pathologies were investigated. In all patients, the exocrine dysfunctions of pancreas were stated. The hypertonus of parasympathetic department of VNS, hyperinsulinemia, a hyperacidity of intragastric medium had the most essential effect on secretory activity of pancreas. In patients, the expediency of correction the vegetative disbalance and decrease of an intragastric hyperacidity for normalizing the function of pancreas and prophylaxis of its organic pathology development were substantiated.

ПАТОГЕНЕЗ ЕКЗОКРИННОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ

О.В. Николаева

РЕЗЮМЕ

Обстежено 105 дітей 6-17 років з хронічною гастроудоденальною патологією. У всіх хворих встановлені порушення екзокринної функції підшлункової залози. Найбільш суттєвий вплив на секреторну активність мають гіпертонус парасимпатичного відділу ВНС, гіперінсулінемія, гіперацидність внутрішньошлункового середовища. Обґрунтована доцільність корекції у хворих вегетативного дисбалансу і зниження внутрішньошлункової гіперацидності для нормалізації функції підшлункової залози і профілактики розвитку її органічної патології.

Ключевые слова: поджелудочная железа, регуляция экзокринной функции, хроническая гастродуоденальная патология, дети.

Заболевания органов пищеварения занимают значительное место в структуре детской соматической заболеваемости, причём в настоящее время во всем мире, в том числе в высокоразвитых странах, их число растёт [1]. Актуальной проблемой современной детской гастроэнтерологии является патология поджелудочной железы [8]. Её поражение может наблюдаться практически при всех заболеваниях пищеварительной системы [4]. Одним из наименее изученных вопросов современной клинической панкреатологии являются функциональные нарушения поджелудочной железы [9, 5]. К ним относятся состояния, сопровождающиеся изменениями панкреатической секреции при отсутствии морфологических изменений. Нарушения секреторной функции поджелудочной железы могут проявляться в виде гиперпанкреатизма (увеличения объёма секрета, синтеза бикарбонатов и ферментов), гипопанкреатизма (снижения секреторной активности) и диспанкреатизма (нарушения выработки одних ферментов при нормальном или повышенном уровне других) [3].

Основной путь регуляции внешнесекреторной функции поджелудочной железы – гуморальный [10].

Установлено стимулирующее и ингибирующее влияние целого ряда веществ на ацинарные и дуктальные клетки поджелудочной железы [3, 6]. Нарушения секреторной активности поджелудочной железы могут возникать при избыточном или недостаточном влиянии на неё 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 экзокринной функции поджелудочной железы и механизмов её регуляции у детей с хронической гастродуоденальной патологией для обоснования патогенетической терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 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%, $p < 0,001$).

Для оценки секреторной активности поджелудочной железы в сыворотке крови определялись липаза (с помощью наборов реагентов фирмы Cormay (Польша) по прилагаемым инструкциям), трипсин (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), а-амилаза в крови методом Каравая [7], адреналин и норадреналин в сыворотке крови (методом колоночной хроматографии на спектрофлуориметре Hitachi (Япония) с флуориметрическим анализом, серотонин (иммуноферментным методом с помощью наборов реагентов «Serotonin ELI-SA» фирмы IBL (Hamburg, Germany). Интрагастральная pH-метрия проводилась аппаратом «АГМ-01» (Россия).

Функциональное состояние вегетативной нервной системы (ВНС) оценивалось на основании изучения исходного вегетативного тонуса (по специальной таблице, разработанной в отделе вегетативной патологии ГММИ [2]). Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета анализа программы Microsoft Excel-2003.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 98,1% больных имела место сочетанная патология пищеварительной системы. Наиболее часто наблюдался хронический гастродуоденит (73,3%), хронический холецистохолангит (24,8%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (21,9%), дискинезия желчевыводящих путей (73,3%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (17,1%).

Анализ характера изменений ферментемии позволил выделить у больных три варианта дисфункции ПЖ: у 26 (24,8%) наблюдался гиперпанкреатизм (1-я гр.), у 6 (5,7%) гипопанкреатизм (2-я гр.), у и 73 (69,5%) диспанкреатизм (3-я гр.). Средние показатели уровня ферментов в сыворотке крови у больных представлены в таблице 1.

Таблица 1

Уровень ферментов в сыворотке крови у больных с различными вариантами дисфункции ПЖ (M±m в % от норматива)

Уровень ферментов	1 группа (n=26)	2 группа (n=6)	3 группа (n=73)
Липаза, %	132,5±5,3***	77,8±6,1* ($p_1 < 0,001$)	106,6±3,6 ($p_{1,2} < 0,001$)
α-Амилаза, %	129,2±2,7**	67,4±7,1* ($p_1 < 0,001$)	99,5±3,9 ($p_{1,2} < 0,001$)
Трипсин, %	121,4±11,9	91,8±2,2 ($p_1 < 0,05$)	107,9±7,1 ($p_2 < 0,05$)

Примечания: 1). ***- $p < 0,001$; **- $p < 0,01$; *- $p < 0,05$ (сравнение с нормативом); 2). P_1 – сравнение с 1-й группой, P_2 – сравнение со 2-й группой.

Для выяснения гуморальных механизмов регуляции экзокринной функции поджелудочной железы у детей с хронической гастродуоденальной патологией изучено функциональное состояние ВНС, исследован уровень в сыворотке крови адреналина, норадреналина, серотонина, инсулина и глюкагона.

В результате изучения исходного вегетативного тонуса установлено, что у абсолютного большинства пациентов с гипер- (1 гр.), гипо- (2 гр.) и диспанкреатизмом (3 гр.) наблюдается доминирование тонуса парасимпатического отдела ВНС у подавляющего большинства больных всех групп (таблица 2). Известно, 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, способствующую возникновению рефлюксов. Всё это свидетельствует о том, что ваготония является одним из

патогенетических звеньев экзокринной дисфункции поджелудочной железы у наших пациентов.

Одним из эффектов ваготонии является повышение секреции желудочными железами соляной кислоты, которая, в свою очередь, оказывает стимулирующее влияние на секреторную активность поджелудочной железы через активацию продукции секретина слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки [3, 6]. При изучении состояния кислотообразующей функции желудка у 55 пациентов установлено, что снижение показателя pH имело место в 5,7 раза ($p < 0,001$) чаще, чем его повышение, и в 5 раз чаще ($p < 0,001$), чем его нормальный уровень. Это отражает значимость внутрижелудочной гиперацидности в развитии внешнесекреторной дисфункции поджелудочной железы у наших 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%). Снижение первого отмечалось в 2 раза чаще, чем повышение, а

Таблица 2

Характеристика исходного вегетативного тонуса (в % от общего кол-ва больных)

Исходный вегетативный тонус		1 группа (n= 13)	2 группа (n =6)	3 группа (n =29)
Общий	Симпатикотония	0	0	3,4±3,4
	Ваготония	92,3±7,7***	100***	93,2±4,7***
	Амфотония	7,7±7,7	0	3,4±3,4
В пищеварительной системе	Симпатикотония	0	0	3,4±3,4
	Ваготония	92,3±7,7***	100***	96,6±3,4***
	Амфотония	7,7±7,7	0	0

Примечание. *** – $p < 0,001$ (внутригрупповое сравнение).

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. Средний уровень катехоламинов у детей с различными вариантами дисфункции поджелудочной железы представлен в таблице 3.

Таблица 3

Содержание катехоламинов в сыворотке крови больных (M±m в % от норматива)

Уровень катехоламинов	1 группа (n= 26)	2 группа (n =6)	3 группа (n =73)
Адреналин, %	78,8±11,2	164,1±21,5 ($p_{1,3} < 0,01$)	95,5±7,5
Норадреналин, %	105,6±10,1	108,7±16,6	109,6±4,8
Серотонин, %	87,8±7,1	76,8±9,1*	87,9±4,1*

Примечания: 1). * - $p < 0,05$ (сравнение с нормативом); 2). P_1 - сравнение с 1 группой, P_3 – сравнение с 3-й группой.

По современным представлениям норадреналин через β -рецепторы оказывает стимулирующее действие на ацинарные клетки поджелудочной железы и через β -рецепторы – ингибирующее, серотонин оказывает стимулирующее влияние на ацинарные клетки; предполагается ингибирующее влияние адреналина на дуктальные клетки. 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.

Известно, что изменения эндокринной и экзокринной функции поджелудочной железы взаимосвязаны. Инсулин оказывает стимулирующее влияние на секреторную активность поджелудочной железы, а глюкагон – ингибирующее [6]. Мы изучили содержание инсулина и глюкагона в сыворотке крови у 43 пациентов.

Изменение уровня инсулина установлено у 39 (90,7%) детей: у 74,4%±7,0 из них имело место повышение содержания инсулина в среднем на 61,9% ($p < 0,01$), у 25,6%±7,0 – снижение с средним на 13,8% ($p < 0,05$). В целом гиперинсулинемия имела у больных в 2,9 раза чаще, чем гипоинсулинемия и в 7,2 раза чаще, чем нормальный уровень инсулина, а степень повышения уровня инсулина у пациентов существенно (в 4,5 раза) выше, чем степень его снижения. Средние значения уровней инсулина, глюкагона и их соотношения представлены в таблице 4. У больных с гипер- и диспанкреатизмом уровень инсулина достоверно повышен, а значения показателя глюкагона не отличаются от норматива.

Для выяснения доминирующего влияния инсулина и глюкагона на экзокринную функцию поджелудочной железы проведено изучение соотношения их уровня (Ин/Гл) и установлено, что у большинства больных имеется его повышение в среднем в 1,7 раза ($p < 0,001$); снижение (в среднем на 28,6%, $p < 0,001$) и нормальное значение Ин/Гл 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 глюкагона.

Детальное обследование больных позволило исключить у них первичную эндокринную

Таблица 4

Уровень инсулина, глюкагона и их соотношения у больных (M±m в % от норматива)

Уровень инсулина и глюкагона	1 группа (n= 11)	2 группа (n =3)	3 группа (n =29)
Инсулин, %	141,5±18,1*	121,2±21,4	120,3±5,7*
Глюкагон, %	114,0±11,0	101,8±13,5	101,4±6,6
Ин/Гл, %	131,0±20,8	126,1±39,0	128,5±9,0*

Примечание. * - $p < 0,05$ (сравнение с нормативом).

патологию, поэтому отклонения от нормативных значений уровня инсулина и глюкагона в сыворотке крови следует расценивать как вторичные на фоне дисфункции поджелудочной железы, обусловленной хронической гастродуоденальной патологией.

ВЫВОДЫ

1. У всех детей с хронической гастродуоденальной патологией имеется нарушение экзокринной функции поджелудочной железы: частота встречаемости отклонений от норматива содержания в крови больных липазы, трипсина и б-амилазы примерно одинакова (89,5%, 87,0%, 83,7% соответственно).

2. Существенное значение в активации секреторной активности поджелудочной железы, у детей с хронической гастродуоденальной патологией, имеют повышение тонуса парасимпатического отдела ВНС, гиперинсулинемия, гиперацидность внутрижелудочной среды и, в меньшей степени, гипернорадреналинемия.

3. Снижение панкреатической активности у больных связано не со снижением стимулирующего влияния указанных факторов или повышением ингибиторного влияния глюкагона, норадреналина, адреналина, а с истощением функциональных резервов поджелудочной железы в связи с её функциональным перенапряжением.

4. Результаты исследования обосновывают целесообразность коррекции у больных нарушений вегетативного гомеостаза и снижение внутрижелудочной гиперацидности, что будет способствовать нормализации функции поджелудочной железы, лежащей в основе профилактики её заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.В. Захворювання органів травлення у дітей / Ю.В.Белоусов. – Харків: ІНЖЕК, 2004. – 123 с.
2. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / Под ред. А.М. Вейна. – М.: Мед. информ. агентство, 1998. – 752 с.
3. Губергриц Н.Б. Клиническая панкреатология / Н.Б. Губергриц, Т.Н.Христинич. – Донецк: ООО “Лебедь”, 2000. – С.13-28.
4. Детская гастроэнтерология. Избранные главы / Под ред. А.А.Баранова, Е.В.Климанской, В.Г.Римарчук. – М.: Медицина, 2002. – С.390-423.
5. Дорофеев А.Э. Функциональные нарушения поджелудочной железы / А.Э.Дорофеев // Мистецтво лікування. – 2006. - №2. – С.25-30.
6. Коротько Г.Ф. Секрция поджелудочной железы / Коротько Г.Ф.. – М.: «Триада-Х», 2002. – 224 с.
7. Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. проф.В.В.Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 248 с.
8. Передерий В.Г. Болезни поджелудочной железы / В.Г.Передерий, С.М.Ткач. – К.: Укр. фітосоц. центр, 2001. – С.8-26.
9. Римарчук Г.В. Современные аспекты диагностики хронического панкреатита у детей / Г.В.Римарчук // Рос. педиатрический журнал. – 1998. - №1. – С.43-49.
10. Хидояттов Б.А. К вопросу о механизме выделения ферментов поджелудочной железы при перевязке ее выводных протоков / Б.А.Хидояттов, В.М.Гонтмахер, А.С.Альфетаев // Ферментовыделительная деятельность пищеварительных желез и её регуляция. – Ташкент: Медицина, 1999. – С.300-301.