

профессор Я.Ю. Иллёк, профессор Н.Ф.Камакин,
доцент Н.И.Саламайкин, И.Н.Суслов,
Е.В.Бехтерева, Е.В.Суслова

ГОМЕОСТАЗ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ

Кировская государственная медицинская академия

Введение

В настоящее время наибольшим признанием пользуется кортико-висцеральная теория язвенной болезни, согласно которой воздействие комплекса факторов приводит к нарушению корковой и подкорковой регуляции, расстройству вегетативной и гормональной регуляции, местной регуляции секреторной и моторной функций гастродуоденальной системы, возникновению несоответствия между защитными механизмами слизистой оболочки и агрессивным кислотно-пептическим фактором [17, 3, 4, 5]. Вместе с тем, в этиопатогенезе язвенной болезни придаётся важное значение генетической предрасположенности к гастродуоденальной патологии, дуоденогастральному рефлюксу, пищевой и лекарственной аллергии, геликобактериозу [2, 18, 13, 14, 12, 1], нарушению гомеостаза биологически активных веществ и функциональной активности гемосаливарного барьера [9, 6]. Однако гомеостаз пищеварительных ферментов у детей с язвенной болезнью остаётся плохо изученным, хотя в литературе представлены данные [7, 16, 15, 10, 11, 7] о полифункциональной роли гидролаз (регуляторной, анаболической, защитной). Это обстоятельство послужило основанием для проведения настоящей работы.

Материал и методы исследования

Под наблюдением в областной и городской детских клинических больницах г. Кирова находилось 53 ребёнка (39 мальчиков и 14 девочек) в возрасте 10-14 лет с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК). У большинства больных (67,9%) отмечалась наследственная предрасположенность к гастродуоденальным заболеваниям. У всех больных обнаруживалось присутствие в сыворотке крови специфических Ig G-антител к *H. pylori* в титрах 15,3-200,0 Е/мл ($115,9 \pm 7,7$ Е/мл). При эндоскопическом исследовании у всех детей в периоде обострения заболевания выявлялись признаки дуоденита, у 17,0% больных – эрозии диаметром 2-5 мм, у 15,1% – множественные язвенные дефекты (в количестве 2-5), а у 84,9% больных – единичные язвенные дефекты диаметром 6-8 мм на передней или задней поверхности слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки. При фракционном исследовании желудочного сока у всех больных отмечалось повышение кислотообразующей функции желудка.

У наблюдаемых детей с ЯБДК в периоде обострения (первая клинико-эндоскопическая стадия болезни) и при наступлении клинической ремиссии (третья клинико-эндоскопическая стадия болезни) исследовали содержание гидролаз в сыворотке крови, слюне, моче, поте и копрофильtrate, оценивали функциональную активность гемо-гистоцитарных барьеров по отношению к гидролазам.

Определение содержания пепсиногена в биосредах у больных проводили по протеолитической активности при pH = 1,5-2,0 по тирозину спектрофотометрически (Кост Е.А., 1975). Содержание α -амилазы в биосредах определяли унифицированным амилаклатическим методом со стойким крахмальным субстратом по Сагауу W.T., содержание липазы – унифицированным методом с использованием в качестве субстрата оливкового масла (Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., 1987). Определение щелочной фосфатазы в биосредах у детей с ЯБДК проводили с использованием реагентов фирмы «Lachema Diagnosticum» (Чехия).

Для оценки функциональной активности гемо-саливарного, гемо-ренального, гемо-экринного и гемо-интестинального барьеров (ГСБ, ГРБ, ГЭБ, ГИБ) по отношению к гидролазам у больных ЯБДК вычисляли коэффициент распределения (КР), который представляет собой отношение содержания исследуемого вещества в сыворотке крови к содержанию этого вещества в других биосредах [6, 9]. При этом во внимание принимали только те значения КР у больных, которые отличались значительно (в 1,5 раза и больше) от его значений у практически здоровых детей.

Результаты исследования содержания гидролаз в биосредах и функциональной активности гемо-гистоцитарных барьеров по отношению к гидролазам у больных ЯБДК сравнивали с данными, полученными у 44 практически здоровых детей того же возраста, проживающих в г. Кирове.

Результаты и их обсуждение

Исследования показали, что у наблюдаемых детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки констатировались неоднозначные уровни пищеварительных ферментов в разных биосредах (таблица 1).

Так, в периоде обострения болезни у детей с ЯБДК отмечалось выраженное повышение уровня пепсиногена в сыворотке крови ($P < 0,001$), слюне ($P < 0,001$) и кале ($P < 0,001$), небольшое повышение уровня фермента в поте ($P < 0,05$) и резко выраженное снижение содержания его в моче ($P < 0,001$). В периоде клинической ремиссии болезни у детей с ЯБДК сохранялось повышенное содержание пепсиногена в сыворотке крови ($P < 0,001$), слюне ($P < 0,001$) и кале ($P < 0,001$) при нормализации уровня фермента в поте.

В периоде обострения заболевания у детей с ЯБДК констатировалось снижение уровня амилазы в сыворотке крови ($P < 0,001$) и слюне ($P < 0,001$) при повышении уровня этого фермента в моче ($P < 0,001$), поте ($P < 0,001$) и кале ($P < 0,001$). В периоде клинической ремиссии заболевания у них выявлялось снижение содержания амилазы в слюне ($P < 0,001$), повышение уровня фермента в поте ($P < 0,001$) и кале ($P < 0,001$) при отсутствии достоверных изменений содержания его в сыворотке крови и моче.

Таблица 1

Содержание гидролаз в биосредах у детей с ЯБДК ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые дети, n = 44	Больные ЯБДК, n = 53:	
		период обострения	период ремиссии
Пепсиноген, тир.ед.мл:			
в сыворотке	84,26±1,29	104,46±4,33*	92,86±2,89*
в слюне	9,74±0,79	34,72±2,34*	15,63±1,00*
в моче	342,05±8,53	17,38±1,80*	92,96±3,83*
в поте	207,79±5,21	220,08±2,25*	205,71±1,16
в кале	88,98±1,76	128,22±6,06*	101,53±2,13*
Амилаза, ед/мл:			
в сыворотке	70,82±3,53	54,22±2,43*	69,33±1,60
в слюне	46952±1067	32985±1446*	37493±1203*
в моче	183,42±22,20	243,74±8,12*	204,84±6,73
в поте	9,98±0,92	48,27±4,06*	27,88±3,08*
в кале	289,19±11,62	480,40±31,49*	366,61±24,02*
Липаза, ед/мл:			
в сыворотке	29,33±1,42	46,90±1,68*	32,72±0,84*
в слюне	40,91±1,94	44,46±2,19	40,34±1,84
в моче	20,93±1,55	31,85±1,15*	24,18±0,84
в поте	15,03±1,01	26,58±1,36*	20,48±1,27*
в кале	355,51±6,85	353,60±12,54	341,34±12,20
Щелочная фосфатаза, ед/мл:			
в сыворотке	245,06±9,05	263,69±3,80	238,18±3,52
в слюне	21,68±0,92	30,95±1,42*	25,63±0,94*
в моче	8,89±0,99	3,97±0,32*	6,69±0,44*
в поте	0,83±0,26	0,80±0,33	0,59±0,19
в кале	848±11	1093±38*	906±25*

Примечание: «*» - $P < 0,05-0,001$

Таблица 2

Функциональная активность гемо-гистоцитарных барьеров по отношению к гидролазам
(по величине КР) у детей с ЯБДК

Гемо-гистоцитарный барьер	Значения КР для:			
	пепсиногена	амилазы	липазы	щелочной фосфатазы
ГСБ				
У здоровых детей (n = 44)	8,65	0,001	0,72	11,30
У больных ЯБДК (n = 53):				
в периоде обострения	3,01*	0,002*	1,05	8,52
в периоде ремиссии	5,94*	0,002*	0,81	9,29
ГРБ				
У здоровых детей (n = 44)	0,25	0,39	1,40	27,56
У больных ЯБДК (n = 53):				
в периоде обострения	6,01*	0,22*	1,47	66,42*
в периоде ремиссии	1,00*	0,34	1,35	35,60
ГЭБ				
У здоровых детей (n = 44)	0,40	7,10	1,95	329,25
У больных ЯБДК (n = 53):				
в периоде обострения	0,47	1,12*	1,76	329,61
в периоде ремиссии	0,45	2,48*	1,60	403,69
ГИБ				
У здоровых детей (n = 44)	0,95	0,24	0,08	0,29
У больных ЯБДК (n = 53):				
в периоде обострения	0,81	0,11*	0,13*	0,24
в периоде ремиссии	0,91	0,19	0,09	0,26

Примечание: знаком «*» отмечены значения КР у больных ЯБДК, отличающиеся в 1,5 раза и больше от значений КР у здоровых детей.

У детей с ЯБДК в периоде обострения заболевания обнаруживалось повышение содержания липазы в сыворотке крови ($P < 0,001$), моче ($P < 0,001$) и поте ($P < 0,001$), тогда как уровни липазы в слюне и кале существенно не отличались от таковых у практически здоровых детей. В периоде клинической ремиссии заболевания у пациентов сохранялись повышенные уровни липазы в сыворотке крови ($P < 0,05$) и поте ($P < 0,001$) при отсутствии достоверных изменений содержания ферментов в слюне, моче и кале.

В периодах обострения и клинической ремиссии заболевания у детей с ЯБДК регистрировалось повышенное содержание щелочной фосфатазы в слюне ($P < 0,001$, $P < 0,001$) и кале ($P < 0,001$, $P < 0,05$), пониженное содержание фермента в моче ($P < 0,001$, $P < 0,001$). Однако уровни щелочной фосфатазы в сыворотке крови и поте у детей с ЯБДК в оба срока исследования существенно не отличались от уровней фермента в этих биосредах у практически здоровых детей.

Результаты, полученные при исследовании уровней гидролаз в разных биосредах, позволили дать оценку функциональной активности гемо-саливарного, гемо-ренального, гемо-экринного и геминтестинального барьеров по отношению к этим ферментам у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (таблица 2).

Установлено, что у практически здоровых детей и больных ЯБДК констатировались значительные колебания значений КР. Это свидетельствует, что проникновение гидролаз через мембраны гемо-гистоцитарных барьеров осуществлялось активно, т.е.

с затратой энергии или путём пиноцитоза, ибо только эти способы могут обеспечить разные концентрации ферментов по ту или иную стороны барьеров. Лишь в тех случаях, когда КР равен единице или близок к ней, имеет место пассивный транспорт, осуществляемый путём простой диффузии по градиенту концентрации.

Так, у практически здоровых детей регистрировалась повышенная активность гемо-саливарного барьера и снижение проницаемости его для пепсиногена, на что указывает выраженное увеличение коэффициента концентрации. У детей с ЯБДК в периоде обострения и периоде клинической ремиссии заболевания значения КР были соответственно в 2,9 и 1,5 раза меньше, нежели у практически здоровых детей, т.е. проницаемость ГСБ для пепсиногена у больных была повышенной в оба срока исследования. Проницаемость ГСБ для амилазы у больных ЯБДК в периодах обострения и клинической ремиссии заболевания оказалась в 2,0 раза ниже, чем у практически здоровых детей. В то же время существенной разницы между функциональной активностью ГСБ по отношению к липазе и щелочной фосфатазе у больных ЯБДК и практически здоровых детей не обнаруживалось.

У практически здоровых детей констатировалась высокая проницаемость гемо-ренального барьера для пепсиногена, тогда как у больных ЯБДК в периодах обострения и клинической ремиссии заболевания она была ниже соответственно в 24,0 и 4,0 раза. Проницаемость ГРБ для амилазы у больных ЯБДК в периоде обострения заболевания была в 1,8 раза выше,

а для щелочной фосфатазы – в 2,4 раза ниже, чем у практически здоровых детей. Существенной разницы между функциональной активностью ГРБ по отношению к липазе у практически здоровых и больных детей не обнаруживалось, на что указывают приблизительно одинаковые значения КР.

Проницаемость гемо-экринного барьера для пепсиногена, липазы и щелочной фосфатазы у практически здоровых детей и больных ЯБДК оказалась приблизительно одинаковой, о чём свидетельствует отсутствие существенной разницы между значениями КР. Однако у больных ЯБДК в периодах обострения и клинической ремиссии заболевания проницаемость ГЭБ для амилазы была выше соответственно в 6,3 и 2,9 раза, нежели у практически здоровых детей.

Существенной разницы между функциональной активностью гемо-интестинального барьера по отношению к пепсиногену и щелочной фосфатазе у практически здоровых детей и больных ЯБДК не отмечалось, о чём свидетельствуют приблизительно одинаковые значения КР. В то же время у больных ЯБДК в периоде обострения заболевания проницаемость ГИБ для амилазы была в 2,2 раза выше, а для липазы – в 1,6 раза ниже, нежели у практически здоровых детей.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в периоде обострения заболевания констатировались значительные сдвиги содержания гидролаз в сыворотке крови, слюне, моче, поте и кале, неоднозначные изменения функциональной активности гемо-саливарного, гемо-ренального, гемо-экринного и гемо-интестинального барьеров по отношению к конкретным ферментам. Признаки расстройства ферментного гомеостаза обнаруживались у больных ЯБДК и в периоде клинической ремиссии, хотя они были менее выраженными, чем в периоде обострения заболевания.

На основании данных, полученных в ходе исследований, можно говорить о том, что у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки имеет место повышенная секреция пепсиногена главными клетками слизистой оболочки желудка и повышенная инкреция пепсиногена в кровь. Высокая концентрация пепсиногена в сыворотке крови поддерживается за счёт низкой проницаемости мембран гемо-ренального барьера для этого фермента и пониженной экскреции его из организма в составе мочи. При этом у больных ЯБДК отмечается высокая проницаемость гемо-саливарного барьера для пепсиногена, благодаря чему он попадает в большом количестве в желудок, где под влиянием желудочного сока с высокой кислотностью превращается в пепсин. Длительное агрессивное воздействие кислотно-пептического фактора преодолевает защитные механизмы слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, вызывая, в сочетании с другими факторами, образование язвенного дефекта.

Снижение уровня амилазы в сыворотке крови у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки может быть обусловлено пониженной секрецией фермента поджелудочной железой, слюнными

железами и железами слизистой оболочки кишечника, а также пониженной инкрецией амилазы в кровь. Низкая концентрация амилазы в сыворотке крови больных ЯБДК поддерживается благодаря высокой проницаемости для неё мембран гемо-ренального, гемо-экринного и гемо-интестинального барьеров и повышенной экскреции этого фермента в составе мочи, пота и кала. В то же время у больных ЯБДК констатировалась пониженная проницаемость гемо-саливарного барьера для амилазы, вследствие чего она в небольшом количестве проникала со слюной в желудок, где подвергалась инактивирующему воздействию кислотно-пептического фактора. Эти положения позволяют объяснить причины нарушения гидролиза крахмала и гликогена при язвенной болезни.

Понижение содержания липазы в сыворотке крови, моче и поте, выявленное у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в периоде обострения заболевания, могло быть связано с нарушением деятельности экзокреторного аппарата поджелудочной железы с снижением проницаемости мембран гемо-интестинального барьера для липазы. Вместе с тем, у детей с ЯБДК обнаруживалось повышенное содержание щелочной фосфатазы в слюне и кале, пониженное содержание её в моче, снижение проницаемости мембран гемо-ренального барьера для этого фермента, что может быть причиной нарушения гидролиза сложноэфирных связей в моноэфирах фосфорной кислоты и органических соединениях, нарушения транспорта фосфатов.

Заключение

Таким образом, у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки обнаруживаются выраженные сдвиги содержания гидролаз в биосредах, неодинаковые изменения функциональной активности гемо-гистоцитарных барьеров по отношению к конкретным ферментам и расстройство ферментного гомеостаза, что играет определённую роль в ulcerogenesis и нарушении пищеварительных процессов при этом заболевании. Результаты исследований указывают на целесообразность включения в комплексную терапию детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки ингибиторов протеолитических ферментов (контрикал, трасилол), ферментных препаратов с большим содержанием амилазы (мезим-форте, креон) и мембраностабилизирующих средств (ретинол, аскорбиновая кислота, никотиновая кислота, токоферол), лечение которыми следует начинать в остром периоде заболевания и проводить под контролем уровней пищеварительных ферментов в биосредах.

Список литературы:

1. Аруин Л.И. Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Н. pylori*. - Москва, 1999. - с.33-36.
2. Воронцов И.М., Маталыгина О.А. Болезни, связанные с пищевой сенсibilизацией у детей. - Л., 1986. - с.215 с.

3. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Диагностика и лечение хронических болезней органов пищеварения.- М., Медицина, 1993.-408 с.

4. Запруднов А.М., Григорьев К.И.// Российский вестник перинатологии и педиатрии.-1993.-№4.-с.25-28.

5. Запруднов А.М., Волков А.И.// Российский вестник перинатологии и педиатрии.-1993.-№6.-с.3-6.

6. Ипатов Ю.П., Комарова Л.Г., Переслегина И.А. Ключ к проблеме гастроэнтерологических заболеваний у детей.- Нижний Новгород.-1997.-218 с.

7. Камакин Н.Ф. Пути гомеостазирования в крови инкретируемых пищеварительными органами гидролаз, их анаболическая и регулирующая роль: Автореферат дис.док.мед.наук.-Томск, 1985.-46 с.

8. Колодкина Е.В. Гомеостаз пищеварительных ферментов и активность трансаминаз, их содержание в ликворе у детей (клинико-физиологическое исследование): Автореферат дис.канд.мед.наук.-Архангельск, 2000.-18 с.

9. Комарова Л.Г., Алексеева О.Г. Новые представления о функции слюнных желез в организме.- Нижний Новгород, 1994.-95 с.

10. Коротко Г.Ф.// Физиологический журнал им.И.М.Сеченова.-1996.-т.82, №3.-с.74-81.

11. Коротко Г.Ф.// Физиологический журнал им.И.М.Сеченова.-1996.-т.27, №4.-с.96-115.

12. Лапина Т.Л.// Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с H.pylori.-М., 1999.-с.4-7.

13. Мазурин А.В., Филин В.Л., Цветкова Л.Н.// Педиатрия.-1996.-№2.-с.42-45.

14. Сапожников В.Г.// Российский журнал гастроэнтерологии.-1996.№2.-с.68-70.

15. Уголев А.М., Иезуитова Н.Н., Тимофеева Н.Н.// Физиологический журнал им.И.М.Сеченова.-1992.-т.78, №1.-с.1-20.

16. Уголев А.М., Иезуитова Н.Н., Тимофеева Н.Н.// Физиологический журнал им.И.М.Сеченова.-1992.-т.78, №9.-с.76-83.

17. Филимонов Р.М. Подростковая гастроэнтерология. Руководство для врачей.-М., Медицина, 1990.-288 с.

18. Фролькис А.В. Заболевания желудочно-кишечного тракта и наследственность.-СПб, 1995.-285 с.

Summary

HOMEOSTASIS OF THE DIGESTIVE ENZYMES AT DUODENAL ULCER IN CHILDREN

Ya.Yu. Illek, N.F. Kamakin, N.I. Salamaykin,

I.N.Suslov, Ye.V.Bekctereva, Ye.V.Suslova

Unequal changes of functional activity of hemohistiocytical barriers according to the relation to certain hydrolases were revealed in children with duodenum ulcer, what plays the leading role in ulceration and disturbance of digestion processes. Results of researches indicate the expediency of correction of revealed fermentative homeostasis disturbances during duodenum ulcer.