

ЗНАЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ В УЛЬЦЕРОГЕНЕЗЕ

Фомина Л. А., Хомулло Г. В.

ГОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия

Фомина Людмила Артуровна

170027, г. Тверь, ул. Оснабрюкская, д.9, к. 3, кв. 57

Тел.: 8 (4822) 44-47-67

РЕЗЮМЕ

Рецидив язвенной болезни сопровождается изменениями в системе кальцийрегулирующих гормонов, а именно в острую фазу рецидива у пациентов наблюдается значительное повышение уровня паратирин в крови. В подострую фазу величина паратирин крови снижается, а в фазу рубцевания и эпителизации не отличается от нормы. Изучение влияния паратирин на развитие и течение экспериментальных язв желудка у кроликов, которые воспроизводились путем частичного механического разрушения солнечного сплетения, показало, что введение животным паратгомона вызывает обширные кровоизлияния, множественные эрозии и язвы, значительно усиливает частоту и степень сосудистых, секреторных, дистрофических и некротических изменений в стенке желудка несколько более выраженные, чем при травме солнечного сплетения.

Ключевые слова: язвенная болезнь; паратирин; экспериментальные язвы желудка.

SUMMARY

Recurrence of ulcer disease is accompanied by changes in the system of calcium regulation. There is considerable rise of parathyrin of blood in acute phase of ulcer disease, but under the cicatrisation of ulcer parathyrin is normal. Mechanical injury of celiac plexus of rabbits is found to cause multiple gastric erosions and ulcers. Similar changers (and even more expressed) is revealed after introduction of parathormone to rabbits.

Key words: ulcer disease; parathyrin; experimental ulcer of stomach.

ВВЕДЕНИЕ

Основная функция паращитовидных желез состоит в выработке и выделении в кровь паратирин. Сигналом, контролирующим высвобождение гормона, служат уровень кальция крови [3; 4] и активность ионов кальция на поверхности паращитовидных клеток [6–9].

Рядом исследований установлено [1; 2; 5], что у больных при гиперпаратиреозе нередко обнаруживаются гастродуоденальные эрозии и язвы, при этом паратиреоидэктомия приводит к устранению эрозивно-язвенных поражений в желудке и двенадцатиперстной кишке. Тем не менее в литературе работ по изучению функционального состояния и значения паращитовидных желез при язвенной болезни немного.

В связи с этим целью настоящего исследования было выяснение функционального состояния паращитовидных желез у больных в период рецидива язвенной болезни, а также влияния паратирин на развитие и течение экспериментальных язв желудка, состояние железистого эпителия, микроциркуляции и регенераторных процессов в слизистой оболочке.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 140 больных язвенной болезнью (118 мужчин и 22 женщины) в возрасте $39,6 \pm 3,9$ года. У 23 пациентов язва локализовалась в желудке, у 112 — в двенадцатиперстной кишке, а у 5 больных выявлены сочетанные гастродуоденаль-

Таблица 1

ПАРАТИРИН КРОВИ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАЗ РЕЦИДИВА				
Показатели	Здоровые	Фазы рецидива язвенной болезни		
		острая	подострая	рубцевания и эпителизации
Паратирин крови, пмоль/л	13,10 ± 2,69	29,17 ± 4,27	23,80 ± 4,43	16,49 ± 3,11
<i>p</i>		< 0,005	< 0,05	> 0,1
<i>p</i> ₁			> 0,1	< 0,005
<i>p</i> ₂				> 0,1
<i>n</i>	30	50	50	50

p — достоверность различий со здоровыми;
*p*₁ — по сравнению с острой фазой;
*p*₂ — по сравнению с подострой фазой;
n — число наблюдений.

ные язвы. Все больные обследовались в стационаре во время лечения по поводу рецидива заболевания. Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев. Помимо общеклинического и фиброгастродуоденоскопического обследований, у всех пациентов изучалось функциональное состояние паращитовидных желез путем определения паратирин крови. Уровень гормона определяли с помощью стандартных наборов реактивов *Ria-mat PTH* фирмы *Byk-Mallinckrodt*, Германия. Принцип анализа основан на конкурентном связывании меченого радиоактивным изотопом I^{125} и немеченого (определяемого) гормона со специфическими антителами. Для более точного выяснения связи уровня паратирин с выраженностью ulcerозного процесса выделялись три фазы рецидива заболевания: острая, подострая, рубцевания и эпителизации.

Изучение влияния паратирин на развитие и течение экспериментальных язв желудка, которые воспроизводились путем частичного механического разрушения солнечного сплетения, проведено на 63 кроликах. Животные в зависимости от характера экспериментального воздействия были разделены на 4 серии. Первую серию составили кролики, не подвергавшиеся каким-либо экспериментальным воздействиям и служившие контролем. Во вторую серию вошли животные, которым с целью воспроизведения экспериментальных язв желудка производилась механическая травма солнечного сплетения. Животным третьей серии вводился паратирин по 2 ЕД/кг внутримышечно ежедневно в течение 14 дней. Кроликам четвертой серии на фоне 14-дневного введения паратирин (по 2 ЕД/кг внутримышечно ежедневно) через 3 дня после его назначения наносилась травма солнечного сплетения. Все животные выводились из эксперимента воздушной эмболией на 14-й день с начала опытов. Состояние желудка выяснялось визуально и при микроскопическом изучении его гистологических препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническими исследованиями установлено (табл. 1), что в первые 1–2 недели рецидива язвенной болезни (острая фаза), когда у больных наблюдался выраженный болевой синдром, диспепсические расстройства, а при эзофагогастродуоденоскопическом исследовании выявлялась язва с периульцерозным воспалением и желудочно-кишечные микрокровоотечения, у 72,7% обследованных паратирин крови был повышен и колебался от 22,0 до 70,0 пмоль/л, у 27,3% пациентов он соответствовал норме (при этом в 18,2% случаях находился на верхней ее границе). Низкие цифры гормона не зарегистрированы. В среднем уровень паратирин у больных в эту фазу рецидива заболевания составил 29,17 ± 4,27 пмоль/л, что достоверно ($p < 0,005$) выше, чем в норме (13,10 ± 2,69 пмоль/л).

В подострую фазу рецидива (последующие 1–2 недели), когда стихали боли и диспепсические расстройства, уменьшались размеры язвы, ликвидировались периульцерозное воспаление и желудочно-кишечные микрокровоотечения, паратирин крови у 34,8% обследованных больных превышал нормальные величины, у 65,2% — соответствовал им. По сравнению с предыдущей фазой рецидива наблюдалось отчетливое ($p < 0,01$) уменьшение процента больных с высоким паратирин крови и увеличение ($p < 0,01$) лиц с нормальным его уровнем. В среднем паратирин в крови несколько снижался (23,80 ± 4,43 пмоль/л), оставаясь, однако, достоверно ($p < 0,005$) выше, чем у здоровых.

В фазу рубцевания и эпителизации при заживлении язвенного дефекта и ликвидации симптомов рецидива заболевания паратирин крови превышал норму лишь у 21,1% больных, а у 78,9% — соответствовал ей. В среднем уровень его в крови составлял 16,49 ± 3,11 пмоль/л и существенно ($p > 0,1$) не отличался от его содержания у здоровых лиц.

Следует отметить, что при локализации язвы в желудке отмечалось несколько ($p > 0,1$) более высокое содержание паратирин в крови ($22,80 \pm 3,53$ пмоль/л), чем при дуоденальном ее расположении ($18,77 \pm 2,50$ пмоль/л). У мужчин уровень гормона был несколько выше, чем у женщин (соответственно $20,40 \pm 2,49$ и $17,85 \pm 3,90$ пмоль/л, $p > 0,1$).

Экспериментами установлено, что у интактных животных (10 кроликов) эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка ни в одном случае обнаружено не было.

Во второй серии животных, которым производилась травма солнечного сплетения, у 7 (46,7%) из 15 кроликов в желудке были обнаружены язвы, эрозии и кровоизлияния. Эрозивно-язвенный индекс составил $1,7 \pm 0,7$. Изучение гистологических препаратов выявило значительное расширение сосудов в слизистой оболочке и подслизистом слое желудка, иногда фибриноидный некроз сосудистых стенок, периваскулярные кровоизлияния. При этом формирование эрозивно-язвенных поражений протекало на фоне повышения секреторной активности главных и обкладочных клеток, снижения функции добавочных клеток, продуцирующих слизь. Также в фундальном отделе несколько менялось процентное соотношение железистого эпителия: увеличивалось содержание обкладочных и добавочных клеток, понижалось — главных. Кроме того, в секреторных клетках нарушались процессы внутриклеточного белковообразования и энергообеспечения, что, возможно, обусловлено их функциональным перенапряжением и способствует язвообразованию.

У животных третьей серии, которым вводился паратирин, в слизистой оболочке желудка обнаружены выраженные морфологические изменения. Макроскопически у 4 (50%) кроликов из 8 выявлены геморрагии и изъязвления, располагающиеся в пилорической части желудка. Эрозивно-язвенный индекс составил $3,3 \pm 0,7$, что статистически достоверно ($p < 0,005$) выше, чем в предыдущей серии животных. Введение животным паратирин привело к развитию морфофункциональных изменений в слизистой оболочке желудка, сходных с таковыми при травме солнечного сплетения, но несколько большей выраженности. Повышалось количество изъязвлений и геморрагий, отмечались значительные сдвиги в морфометрических показателях и воспалительная клеточная инфильтрация, что можно рассматривать как явления гастрита. Увеличивалась функциональная активность пепсиноген- и особенно хлорпродуцирующих клеток, снижалась активность клеток продуцирующих слизь.

Наиболее выраженные изменения в слизистой оболочке желудка обнаружены у животных четвертой серии. У 20 (66,7%) из 30 кроликов в различных отделах желудка выявлены обширные кровоизлияния, множественные эрозии и язвы. У кроликов

этой серии увеличивалась частота и выраженность язвообразования. Эрозивно-язвенный индекс составил $4,7 \pm 0,7$ и был существенно выше, чем у животных предыдущих серий ($p < 0,005$). Изучение гистологических препаратов выявило значительные морфофункциональные изменения в слизистой оболочке желудка экспериментальных животных. Наблюдались выраженные нарушения микроциркуляции, появлялась клеточная инфильтрация, распространяющаяся на всю толщу слизистой оболочки, значительно изменялись морфометрические показатели фундального и пилорического отделов желудка, что можно рассматривать как явления распространенного гастрита. В большей степени повышалось процентное соотношение обкладочных и добавочных клеток, а главных — снижалось. Отмечалось функциональное перенапряжение пепсиноген- и особенно хлорпродуцирующих клеток с наличием дегенеративных изменений, уменьшалась секреторная активность мукоидных клеток, страдали процессы клеточного обновления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных клинических исследований установлено, что в период рецидива язвенной болезни имеется определенная динамика содержания паратирин в крови. В острую фазу рецидива по сравнению со здоровыми лицами у пациентов наблюдалось значительное повышение уровня гормона в крови. В подострую фазу, по мере стихания симптомов болезни, величина паратирин крови снижалась, а в фазу рубцевания и эпителизации практически не отличалась от нормальных цифр.

Экспериментами установлено, что травма солнечного сплетения в 46,7% случаев приводит к эрозивно-язвенным поражениям слизистой оболочки желудка, основой которых являются очаги деструкции, возникающие на фоне микроциркуляторных расстройств, повышения активности париетальных и главных клеток, снижения активности мукоцитов. Введение экспериментальным животным паратгомона вызывает аналогичные, но несколько более выраженные изменения в стенке желудка, что и травма солнечного сплетения. По-видимому, в данном случае повреждающее действие на слизистую оболочку оказывает сам гормон. Применение паратирин до и после травмы солнечного сплетения значительно усиливает частоту и степень сосудистых, секреторных, дистрофических и некротических изменений в стенке желудка.

Сопоставляя результаты клинических и экспериментальных исследований, можно считать, что повышение функциональной активности па-

раштитовидных желез в период рецидива язвенной болезни и особенно в острую его фазу является патогенетической реакцией, способствующей нарушению микроциркуляции, секреторным расстройствам и язвообразованию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нурманбетов Д. Н., Калинин А. П. Гастроскопия в диагностике язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных первичным гиперпаратиреозом//Здравоохранение Киргизии. — 1990. — № 4. — С. 45–49.
2. Чернин В. В. Язвенная болезнь. — Тверь: РИЦ ТГМА, 2000. — 287 с.
3. Habener J. F., Kemper B., Potts J. T. Calcium-dependent intracellular degradation of parathyroid hormone: a possible mechanism for the regulation of hormone stores//Endocrinology. — 2000. — Vol. 97. — P. 431–441.
4. Habener J. F., Kemper B., Rich A. et al. Biosynthesis of parathyroid hormone//Receipt Progress in Hormone Research. — 1998. — Vol. 33. — P. 249–308.
5. Kleinpeter M. A. Spectrum of complications related to secondary hyperparathyroidism in a peritoneal dialysis patient//Adv. Perit. Dial. — 2000. — Vol. 16. — P. 286–290.
6. Mioni G., D'Angelo A., Ossi E. et al. The renal handling of calcium in normal subjects and in renal disease//Europ. J. Clin. Biolog. Res. — 2005. — Vol. 16. — P. 881–887.
7. Wasserman R. H. Molecular aspects of the intestinal absorption of calcium and phosphate//Pediatric Diseases Related to calcium/Ed. by H. F. DeLuca, C. S. Anast. — New York, Elsevier, 1999. — P. 107–132.
8. Calmodulin and cell functions//Annals of the New York Acad. Sci./R. H. Wasserman, F. F. Vincenzi (eds.) — 2001. — P. 356.
9. Vaes G. The role of lysosomes and of the enzymes in the development of bone resorption induced by parathyroid hormone//Parathyroid Hormone and Calcitonin. — Amsterdam: Excerpta Medica, 2002. — P. 318–328.