

УДК 616.33–006.6–089:[612.018+612.128]

ГАСТРИН И ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЕ ФЕРМЕНТЫ В КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА ДО И ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОЙ ГАСТРЭКТОМИИ

Н.Г. Ломтев

Исследован уровень гастринина и некоторых ферментов в крови больных раком желудка до и после гастрэктомии по методу Бильрот-II. В длительных наблюдениях после операции показана недостаточность внежелудочных источников гастринина для восстановления его базальной секреции, снижение способности тонкой кишки и поджелудочной железы инкретировать пепсиноген-1 и трипсин вследствие депопуляции гастрин- и пепсиноген-1-продуцирующих клеток, эндокринной и субстратной гипостимуляции экзокринной функции поджелудочной железы.

Ключевые слова: рак желудка; гастрэктомия; гастрин; пепсиноген-1; трипсин.

GASTRIN AND DIGESTIVE ENZYMES IN BLOOD LEVELS OF GASTRIC CANCER PATIENTS BEFORE AND AFTER TOTAL GASTRECTOMY

N.G. Lomtev

It has been studied gastrin and some enzymes in gastric cancer patients before and after gastrectomy by Bilioth-II method. It has been showed insufficiency of the extragastric sources of gastrin to restore its level after gastrectomy and decline of ability of the intestine and pancreas to mobilize incretion pepsinogen-I and trypsin in blood due to depopulation gastrin- and pepsinogen-I-producing cells and pancreatic trypsin hypostimulation by endocrine and substrates way.

Key words: gastric cancer; total gastrectomy; gastrin; pepsinogen-I; trypsin.

Гастрин обладает широким спектром физиологического действия на органы пищеварительной системы. Это влияние выходит за рамки стимуляции секреции соляной кислоты и пепсина слизистой желудка и затрагивает такие процессы, как участие в регуляции моторной деятельности желудка и тонкой кишки, абсорбции воды и электролитов, трофике слизистой, секреции ферментов поджелудочной железы, высвобождение гастроинтестинальных гормонов, кровотока в кишечной стенке. Гастрин увеличивает пролиферативную активность железистых клеток слизистой желудочно-кишечного тракта и поэтому рассматривается в качестве возможного участника канцерогенеза в желудке [1]. Несмотря на длительное изучение функций гастринина, его роль в физиологических и патологических процессах, происходящих в пищеварительной системе, далеко не определена.

Цель настоящей работы заключалась в изучении внежелудочной продукции гастринина в длительных наблюдениях за больными после гастрэктомии. Одновременно изучались индукция гастринином синтеза пепсиногена-I, являющегося

специфическим для желудка эффектором физиологического действия гастринина, и уровень трипси-на – панкреатической протеазы, секреция которой также регулируется гастринином и гормонами из семейства гастринина-холецистокинина, в том числе и паракриным путем через секрецию гастринина G-клетками панкреатических островков.

Материал и методы исследования. Нами обследовано 115 больных раком желудка (72 мужчины и 43 женщины). Из них в дооперационном периоде обследовано 52 пациента, в том числе с III стадией заболевания – 17 и IV – 35. В сроки от 14 дней до 5 лет после гастрэктомии обследовано 63 больных. Нами изучался базальный уровень гастринина и пепсиногена-1 и трипсина в сыворотке крови пациентов в зависимости от различных факторов заболевания. Образцы крови для исследования базальной концентрации исследуемых субстанций получали пункцией локтевой вены, утром, натощак, в интервале между 8 и 9 часами. При выполнении радиоиммунохимического тестирования использовали коммерческие наборы GASK-PR, SB-PEPSI (CIS, Франция) и RIA-gnost-Trypsin (Hoechst, ФРГ).

Таблица 1 – Содержание гастрина и пепсиногена-1 в крови больных раком желудка ($M \pm m$)

Группа	n, чел.	Гастрин, нг/л	Пепсиноген-1, мкг/л	n, чел.	Трипсин, мкг/л
Контрольная	50	101,2±10,1	25,4±2,1	34	545,5±53,6
II–III стадия	17	110,9±23,9 p>0,05	19,4±2,7 p>0,05	20	357,2±43,1 p<0,05
IV стадия	35	165,9±21,5 p<0,01 p ₁ <0,05	17,7±1,9 p<0,05 p ₁ >0,05	22	331,1±32,9 p ₁ >0,05 p ₁ >0,05

Примечание: p – в сравнении с контрольной группой; p₁ – в сравнении с предыдущей группой.

Радиометрию (¹²⁵I) проводили на автоматическом гамма-счетчике “CliniGamma-1272” (LKB-Wallac, Швеция). В процессе тестирования выполняли необходимые требования контроля качества.

Результаты исследования. Среди больных раком желудка уровни гастрина и пепсиногена-1 достоверно изменялись у больных в IV стадии заболевания (таблица 1). При этом отмечено увеличение концентрации гастрина и снижение содержания пепсиногена-1 и трипсина в крови больных. У больных раком желудка уровень трипсина составил примерно 66 % контрольного и существенно не отличался у больных с местно-распространенными формами рака желудка и с генерализованным опухолевым процессом, т. е. влияние стадии заболевания нивелировалось. Нами был проведен анализ содержания гастрина и ферментов в крови больных раком желудка в зависимости от локализации опухоли в желудке и ее гистологического типа. При этом не было найдено статистической значимой зависимости распределения их концентрации от вышеуказанных факторов, как, впрочем, и от распространенности атрофических процессов в слизистой оболочке не пораженных опухолью участков желудка, вариации показателей и в этом случае оказались статистически несущественными.

Влияние гастрэктомии на содержание гастрина, пепсиногена-1 в крови было однонаправленным (таблица 2). Содержание гастрина в ближайшие 14–30 суток после гастрэктомии падало до 37 % к исходному дооперационному уровню, в меньшей степени снижался уровень пепсиногена, его минимальный уровень почти вдвое уступавший дооперационному был зарегистрирован в сроки 2–12 месяцев после гастрэктомии. В более отдаленные сроки (свыше 1 года) наблюдалось незначительное увеличение секреции гастрина и пепсиногена в кровь, но подъем концентрации был незначительным, концентрация изучаемых соединений составляла примерно 50 % от показателей контрольной группы. Содержание трипсина повышалось вслед за операцией, но затем следовало снижение спустя 1 год после гастрэктомии.

Нами был проведен корреляционный анализ между содержанием гастрина и пепсиногена-1. До операции и до 1 года после гастрэктомии, равно как и в контрольной группе, коэффициент парной корреляции указывал на очень слабую связь ($0,1 < r < 0,4$). Но у больных, проживших 1 год и более после операции, положительная связь между уровнями гормона и фермента становилась очень сильной и статистически достоверной ($r + 0,94$, $p < 0,01$). Этот факт указывал на то, что внежелудочные источники гастрина и пепсиногена-1 в отдаленные сроки после гастрэктомии функционируют в режиме гораздо большей координации взаимной секреции в кровь, чем в норме. В целом регистрация пепсиногена-1 в крови после гастрэктомии представляет собой интересное явление, так как его продуцентом является слизистая дна и тела желудка, а результаты проведенных исследований указывают на то, что желудок не единственный орган, в котором происходит инкреция пепсиногена-1 в кровь.

Обсуждение полученных результатов. Термин “пепсиноген” является собирательным понятием для обозначения 7 кислых протеаз, обозначаемых цифрами в порядке убывания их электрофоретической подвижности. Пепсиногены групп 1–5 и 6–7 различаются иммунохимическими свойствами и происхождением. Первая группа кислых протеаз получила название “пепсиноген-I”, а вторая – “пепсиноген-II”. В отличие от пепсиногена-I, пепсиноген-II встречается не только в главных клетках тела и дна желудка, но и в шеечном эпителии пилорических желез желудка и Бруннеровых желез 12-перстной кишки. Пепсиногены секретруются в просвет желудка и 12-перстной кишки, но примерно 1 % поступает в кровоток. Уровень пепсиногена-I отражает состояние слизистой и различные патологические процессы, происходящие в ней. Ввиду уникального распределения пепсиногена-I в слизистой тела и дна желудка он является очень специфичным маркером состояния слизистой желудка. Отмечена корреляция между понижением уровня пепсиногена-I и атрофиче-

Таблица 2 – Гастрин, пепсиноген-I и трипсин до и после гастрэктомии (M ± m)

Группа	n, чел.	Гастрин нг/л	Пепсиноген-I мкг/л	n, чел.	Трипсин мкг/л
Контрольная	50	101,2±10,1	25,4±2,1	34	545,5±53,6
До операции (II–III стадия)	17	110,9±23,9 p>0,05	19,4±2,7 p>0,05	20	357,2±43,1 p>0,05
14–30 дней	10	41,8±8,7 p<0,01 p ₁ <0,01	15,4±2,5 p<0,05 p ₁ <0,01	25	527,7±44,6 p>0,05 p<0,05
2–12 месяцев	18	45,5±10,7 p<0,01 p ₁ <0,01	10,5±2,4 p<0,01 p ₁ <0,01	26	403,9±33,9 p<0,01 p ₁ <0,05
1–5 лет	22	48,3±6,7 p<0,01 p ₁ <0,01	12,5±2,0 p<0,01 p ₁ <0,05	21	303,2±18,1 p<0,01 p ₁ <0,05
Свыше 5 лет после гастрэктомии	13	58,7±10,6 p<0,01 p ₁ <0,01	13,7±3,1 p<0,01 p ₁ <0,05	18	334,1±22,5 p<0,01 p ₁ <0,05

Примечание: p – в сравнении с контролем; p₁ – в сравнении с группой до операции.

ским гастритом с одной стороны и развитием дифференцированного рака желудка – с другой [2]. Совместные исследования гастрин и пепсиногена в крови также показали, что реципрокные изменения их содержания в сыворотке являются одним из индикаторов атрофического гастрита, а одновременное повышение уровней гормона и профермента в крови патогномично для язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки [3]. Появление в желудке и 12-перстной кишке пищевых масс инициирует секрецию гастрина, секретина, холецистокинина, инсулина и других гормонально активных пептидов пищеварительного тракта, которые стимулируют экзокринную функцию поджелудочной железы и соответственно инкрецию панкреатических ферментов в кровь [4]. После гастрэктомии вместе с перемещением пассажа пищевых масс, выключением и удалением регуляторных зон проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта нарушается координация физиологически важных эндокринно-экзокринных взаимосвязей. Можно было бы предполагать возрастание роли G-клеток тонкой кишки и поджелудочной железы в компенсации уровня гастрин в периферической крови после гастрэктомии. Однако этого не происходило. Уже в ранние сроки после удаления желудка уровень гастрин сыворотки падал более чем в 2 раза по сравнению с дооперационным и контролем. Главным источником гастрин после гастрэктомии становились эндокринные клетки тонкой кишки и отчасти островкового аппарата поджелудочной железы. Однако с очевидностью обнаруживалась

их несостоятельность. Во все сроки наблюдения за больными уровень гастрин составлял примерно половину нормального. Слабая тенденция к увеличению секреции гастрин в сроки свыше 1 года после гастрэктомии была недостаточной для восстановления уровня циркулирующего гормона, хотя и имела определенное значение для инкреции пепсиногена-I. Что же касается уровня трипсин, то с течением времени, прошедшего с момента операции, он прогрессирующе снижался. У больных, проживших свыше года после гастрэктомии, содержание трипсин в крови было немногим больше 50 % от нормы.

Для стимуляции пищеварительных желез важен контакт химуса, прошедшего последовательные стадии механической обработки и ферментации, а отсутствие на этом пути желудка изменяет состав химуса и модифицирует секрецию гормонально-активных пептидов. Судя по данным [5], у больных после гастрэктомии в ответ на прием пищи снижается выделение секретина стимулирующего экзокринную функцию поджелудочной железы и, напротив, усиливается реакция эндокринных клеток, расположенных в дистальных отделах. Такая десинхронизация секреции гормонов в процессе пищеварения ограничивает возможности его нормализации. Тем более, что биологический эффект действия пептидов зачастую бывает противоположным.

В норме градиент плотности распределения эндокринных клеток обеспечивает функционирование различных отделов кишечной трубки

в оптимальном режиме. Можно утверждать, что диапазон колебаний градиента плотности клеток, вырабатывающих как гормонально-активные пептиды, так и ферменты, достаточно широк: об этом свидетельствуют наличие пепсиногена-I в крови. Так, у больных не происходило резкого снижения уровня пепсиногена-I в ранние сроки после гастрэктомии, и в отдаленные сроки, спустя 2 мес. и более, пепсиноген-I также обнаруживался в крови. Его концентрация (примерно 30 % от нормы) положительно коррелировала с содержанием гастрина ($r + 0,94$, $p < 0,01$). Этот феномен представляет очевидный интерес как с точки зрения физиологической основы адаптации пищеварительного аппарата в ответ на удаление желудка, так и с точки зрения дублирования функций различными отделами желудочно-кишечного тракта. Наиболее вероятным субстратом продукции пепсиногена могут быть участки желудочной эктопии и метаплазии в тонкой кишке.

Таким образом, прогрессия рака желудка сопровождается снижением продукции и уклонения пепсиногена-I в кровь и реципрокным усилением секреции гастрина, что может усиливать рост опухоли. Снижение секреции гастрина и пепсиногена-I после гастрэктомии указывает

на невосполнимую утрату популяции гастрин- и пепсиноген-I-продуцирующих клеток, а снижение инкреции трипсина на эндокринную и метаболическую гипостимуляцию экзокринной функции поджелудочной железы после удаления желудка и реконструкции верхних отделов тонкой кишки по методу Бильрот-II.

Литература

1. *Dockray G., Dimaline R., Varro A.* Gastrin: old hormone, new functions // *Pflugers Arch.* 2005. V. 449 (4). P. 344–355.
2. *Sipponen P.* Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: an observational case-control study // *Scand. J. Gastroenterol.* 2002. V. 37 (7). P. 785–791.
3. *Hersey S.J.* Pepsinogen secretion // *Physiology of the Gastrointestinal Tract.* Second Ed. / Ed. L.R. Johnson. New York: Raven Press, 1987. P. 947–957.
4. *Коротько Г.Ф.* Ферменты пищеварительных желез в крови / Г.Ф. Коротько // *Очерки о ферментном гомеостазе.* М.: Медицина, 1983. 212 с.
5. *Kotler D.P., Cherman D., Bloom St.R. et al.* Malnutrition after gastric surgery. Association with exaggerated distal intestinal hormone release // *Digest. Dis. Sci.* 1985. V. 30. N 3. P. 193–199.