

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 трипсина – 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 <sub>1</sub> <0,05	17,7±1,9 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05	22	331,1±32,9 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>1</sub> >0,05

Примечание: p – в сравнении с контрольной группой; p<sub>1</sub> – в сравнении с предыдущей группой.

Радиометрию (<sup>125</sup>I) 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 <sub>1</sub> <0,01	15,4±2,5 p<0,05 p <sub>1</sub> <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 <sub>1</sub> <0,01	10,5±2,4 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01	26	403,9±33,9 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05
1–5 лет	22	48,3±6,7 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01	12,5±2,0 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05	21	303,2±18,1 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05
Свыше 5 лет после гастрэктомии	13	58,7±10,6 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01	13,7±3,1 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05	18	334,1±22,5 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05

Примечание: p – в сравнении с контролем; p<sub>1</sub> – 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 гастрин, секретина, холецистокинина, инсулина и других гормонально активных пептидов пищеварительного тракта, которые стимулируют экзокринную функцию поджелудочной железы и соответственно инкретию 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 инкрети 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.