

УДК 616.37-008.8-06:616.33/342-009.1

Дуоденальное сопряжение панкреатической экзосекретции и эвакуаторной деятельности гастродуоденального комплекса

Г.Ф. Коротко

(МУЗ «Городская больница № 2, Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение»)

Duodenal coupling of pancreatic exocrine secretion and evacuatory activity of gastroduodenal complex

G.F. Korot'ko

Цель обзора. Предоставить экспериментальные и клинические данные об энзимергическом регуляторном сопряжении экзосекреторной деятельности поджелудочной железы и эвакуаторной деятельности гастродуоденального комплекса.

Основные положения. Интрадуоденальное введение панкреатина или трипсина как модель экзосекретции ферментов поджелудочной железой в прямой зависимости от их дозы ускоряет эвакуацию пищевого содержимого желудка в двенадцатиперстную кишку и снижает панкреатическую секрецию. Оба эффекта выступают результатом ингибиции релизинга эндогенного холецистокинина, который является основным стимулятором экзосекретции панкреатических ферментов и ингибитором желудочной эвакуации, угнетая антральную моторику, снижая тормозную эффективность дуоденоантрального рефлюкса.

Заключение. Ферментные, кислотно-основные и нутриентные свойства дуоденального химуса регуляторно сопрягают параметры панкреатической экзосекретции и эвакуаторной деятельности гастродуоденального комплекса.

Ключевые слова: поджелудочная железа, секреция, эвакуация содержимого желудка, панкреатин, хронический панкреатит.

The aim of review. To present experimental and clinical data on enzyme-ergic regulatory coupling of exocrine pancreatic secretion and evacuatory activity of gastroduodenal complex.

Original positions. Intraduodenal injection of pancreatin or trypsin as model of exocrine pancreatic secretion of enzymes accelerates gastric evacuation of chymus to the duodenum and decreases pancreatic secretion in dose-dependant way. Both effects result from inhibition of endogenous cholecystokinin release which is the main stimulant of pancreatic enzymes secretion and inhibitor of gastric evacuation, suppressing antral motility, reducing brake efficacy of duodeno-antral reflux.

Conclusion. Enzymatic, acid-base and nutrient properties of duodenal chymus link parameters of pancreatic exocrine secretion and gastroduodenal evacuatory activity.

Key words: pancreas, secretion, evacuation of gastric contents, pancreatin, chronic pancreatitis.

Коротко Геннадий Феодосиевич — доктор биологических наук, профессор, научный консультант МУЗ «Городская больница № 2, Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение». Контактная информация для переписки: korotko@rambler.ru

В кишечную фазу секреции *поджелудочной железы* (ПЖ) выделяется 70–80% объема постпрандиального сока, ферментный состав которого адаптирован к содержанию нутриентов в дуоденальном химусе [8]. Данная срочная адаптированность ферментного спектра секрета обеспечивается рецепцией нутриентов с последующими рефлекторными и гуморальными воздействиями специфических возбудителей секреции преимущественно тех или иных гидролаз: м-холинэргические лиганды усиливают экзосекрецию протеиназ; хомотрипсिनогена — химоденин; α -амилазы — NO-эргические влияния, липазы — нейротензин; возбуждение разных дуоденальных рецепторов холецистокинина в неодинаковой мере усиливает секрецию разных панкреатических ферментов [8]. Адрено- и холинореактивные центральные стволовые структуры также принимают участие в корригирующих дуодено-панкреатических субстрат-ферментных адаптациях секреции [14].

Координация физиологических процессов организуется посредством согласования в них возбуждения и торможения. Это правило реализуется и в срочной адаптации ферментного спектра панкреатического экзосекрета к свойствам дуоденального химуса посредством механизма возвратного торможения. Указанное торможение может быть генерализованным и селективным в зависимости от ферментативной активности химуса и содержания зимогенов в нем.

Снижение экзосекреции ферментов вызывают не связанные с субстратом, эндогенными и экзогенными адсорбентами ферменты химуса. То есть если в химусе преобладает субстрат, то секреция усиливается, если в нем относительный

«избыток» фермента — секреция снижается. Если «избыток» любой из гидролаз велик, то происходит снижение экзосекреции всех типов гидролаз и объема секреции — генерализованное торможение панкреатической экзосекреции. При небольшом «избытке» в химусе одной из гидролаз снижается экзосекреция именно этой гидролазы (протеиназы, амилазы, липазы) — селективное торможение панкреатической экзосекреции. Соответственно интрадуоденальное введение низкой дозы одного из трех панкреатических ферментов вызывает селективное торможение его секреции, введение фермента в большой дозе приводит к генерализованному торможению экзосекреторной деятельности ПЖ. Эти явления достаточно детально изучались нами на протяжении нескольких лет [8, 10, 11]. Выраженные селективные эффекты дают протеиназы, их зимогены и амилаза. Липаза имеет более высокие хемосенсорные дуоденальные пороги и малоселективна в своих ингибирующих панкреатическую секрецию воздействиях.

По результатам наших хронических и острых экспериментов на собаках [8] возвратное торможение экзосекреции поджелудочной железы находилось по всем параметрам секреции и длительности тормозного эффекта в выраженной прямой зависимости от количества интрадуоденально введенного объема аутосекрета или препаратов ферментов (r от 0,73 до 0,95). Особенно четко это прослеживалось в опытах с введением в кишку трипсина: чем выше его доза, тем ниже все параметры секреции (табл. 1).

На основании многолетних и многоцентровых экспериментальных и клинических исследований постулируется несколько стартовых механизмов

Таблица 1

Зависимость параметров стимулированной панкреатической секреции от дозы вводимого в двенадцатиперстную кишку трипсина (в генерализованном торможении секреции)

Показатель секреции	Коэффициент корреляции			
	r_1	r_2	r_3	r_4
Объем	–0,87	–0,80	–0,84	–0,79
Общий белок	–0,95	–0,86	–0,74	–0,70
	–0,88	–0,79	–0,76	–0,76
Общая протеолитическая активность	–0,82	–0,75	–0,80	–0,76
	–0,83	–0,74	–0,78	–0,81
Трипсин	–0,76	–0,75	–0,78	–0,85
	–0,76	–0,73	–0,76	–0,82
Амилаза	–0,76	–0,74	–0,81	–0,85
	–0,80	–0,74	–0,77	–0,83
Липаза	–0,73	–0,70	–0,74	–0,81
	–0,77	–0,73	–0,76	–0,83
Гидрокарбонаты	–0,89	–0,82	–0,96	–0,96
	–0,86	–0,77	–0,84	–0,86

Примечания: r_1, r_2, r_3, r_4 — коэффициенты корреляции соответственно в первый—четвертый получасы после введения фермента в кишку. В числителе — коэффициент корреляции для активности (концентрации) компонента панкреатического секрета, в знаменателе — для его получасового дебита.

возвратного торможения панкреатической секреции, детальный критический анализ сделан автором [8]. Общим для них является ключевая роль панкреатических эндогенных или экзогенных протеиназ. Используя несколько посредников, они снижают рилизинг дуоденальными энтеринопитами (I и S) *холецистокинина* (ХЦК) и секретина — основных стимуляторов ацинарной и дуктулярной панкреатической секреции. Причем ХЦК в физиологических условиях в низких концентрациях паракринно возбуждает вагусные капсацинчувствительные рецепторы афферентов, а при снижении рилизинга ХЦК этот путь стимуляции панкреатической секреции блокируется. Существуют и другие механизмы возвратного торможения секреции, но большинство из них используют ХЦК и вагусные влияния [8, 11].

Что касается посредников, действующих на рилизинг ХЦК, то следует обратить внимание на *протеиназо-активируемые рецепторы* (ПАР), которыми насыщены плазматические мембраны клеточных элементов дуоденальной слизи. Они возбуждаются вследствие протеолиза не только внеклеточного N-домена ПАР, но и пептидов — аналогов таковых, высвобождаемых в результате протеолиза и меняющих конформацию ПАР, что приводит к трансдукции сигнала посредством вторичных мессенджеров, иницируемых G-белками, связанными с ПАР [18, 20–24]. Данный механизм может быть предпочтительнее постулирования протеолиза трипсином кишечного рилизинг-фактора ХЦК, секреторного монитор-пептида и ингибитора трипсина [6, 8, 10].

Итак, в реальных условиях ферментный спектр панкреатической экзосекреции определяется наличием и соотношением в дуоденальном химусе субстратов, продуктов их неполного гидролиза и гидролитических ферментов (прежде всего протеиназ и их зимогенов). Это объясняет дифференцированность панкреатической секреции в ее третью или кишечную фазу, срочную адаптированность соотношения ферментов в экзосекрете к составу и свойствам дуоденального химуса.

Такая адаптированность экзосекреции ферментов ПЖ через посредство возвратного торможения доказана в экспериментах на лабораторных животных и присуща здоровым людям. Она нарушена при патологии желудка, *двенадцатиперстной кишки* (ДПК) и поджелудочной железы [8, 11]. Исключение механизма возвратного торможения секреции путем аспирации секрета из ДПК, хронической потери секрета или другими приемами в существенной мере нарушает ферментную адаптированность панкреатической секреции, что, возможно, и явилось причиной многолетней дискуссии о непараллельности и параллельности секреции разных ферментов ПЖ [8].

Заявленная тема статьи обязывает обратиться к ее второй составляющей — эвакуаторной деятель-

ности *гастроуденального комплекса* (ГДК). Скорость эвакуации желудочного содержимого определяется градиентом гидростатического давления между полостями желудка и ДПК, обеспечиваемым их моторной активностью и сопротивлением гастродуоденальному транспорту, которое при прочих равных условиях зависит от просвета антродуоденального перехода, состояния пилорического сфинктера [9, 11].

Названные компоненты ГДК регуляторно интегрированы, и скорость эвакуации содержимого желудка в ДПК характеризуется высокой дифференцированностью в зависимости от состава и свойств содержимого указанных органов. Механизмы мультипараметрической регуляции эвакуаторной деятельности ГДК изучены основательно [2, 5]. Это относится и к дифференцированности эвакуации из желудка его пищевого содержимого разного нутритивного состава и выступает показателем адекватности организации пищеварительного процесса [7, 9, 11]. Поэтому определение скорости эвакуации из желудка тестовых завтраков разного пищевого состава, количественная характеристика дифференцированности эвакуаторного процесса как естественной технологии применяется в гастроэнтерологии как метод функциональной диагностики [9, 11, 12].

Нами были разработаны тестовые завтраки, время полуэвакуации которых определяется сонографически. В ходе эвакуации устанавливается частота сокращений антральной части желудка, ее площадь в расслабленном (диастола) и сокращенном (систола) состояниях, разность которых характеризует силу антральных сокращений [12]. *Время полуэвакуации* ($T_{1/2}$) из желудка трех тестовых завтраков, условно названных «углеводным» (10% манная каша), «белковым» (та же манная каша с яичным белком) и «жировым» (та же манная каша с коровьим маслом), у здоровых добровольцев всегда имело достоверные ($p < 0,001$) различия (с учетом этих критериев и разрабатывались нами прописи завтраков). Как видно из приведенных данных (табл. 2), медленнее остальных из желудка эвакуировался жировой завтрак (наибольшее время полуэвакуации), в 1,5 раза быстрее — белковый завтрак и в 2 раза быстрее — углеводный завтрак. Такая закономерность была установлена еще в лаборатории И.П. Павлова.

Замедленность эвакуации жира в кишечник имеет адаптивное назначение, ибо липиды кишечного химуса снижают активность тонкокишечных дипептидаз и дисахаридаз, совместно с дисахаридами в еще большей мере подавляют дипептидазную активность [15]. Это приводит к компенсаторному дистальному сдвигу тонкокишечного пищеварения, а при экзосекреторной недостаточности ПЖ является причиной стеатореи, мальдигестии, диареи [6, 15, 16]. Ситуация усугубляется тем, что у больных хроническим панкреатитом с экзо-

Таблица 2

Полупериод эвакуации ($T_{1/2}$, мин) из желудка здоровых испытуемых (А) и больных хроническим панкреатитом (Б) тестовых завтраков разного состава, $M \pm m$

Группа обследованных	Углеводный завтрак	Белковый завтрак	Жировой завтрак
А ($n=20$)	$14,5 \pm 0,8$	$20,3 \pm 1,1$	$30,0 \pm 1,6$
Б ($n=10$)	$36,5 \pm 1,1$	$29,5 \pm 1,1$	$28,2 \pm 1,0$

секреторной недостаточностью железы эвакуация из желудка жирной пищи не тормозится или даже ускоряется (см. табл. 2), так как для торможения требуются продукты начального гидролиза липидов, поскольку именно они через посредство ХЦК и паракринно-вагусного механизмов тормозят эвакуацию из желудка жирной пищи [19]. По той же причине ускорена эвакуация жирового завтрака у больных после панкреатодуоденальной резекции [1, 9, 11], при блокаде желудочной и панкреатических липаз, нарушении образования хиломикронов [19, 23]. Приведение подобных примеров можно продолжить, но стоит вопрос о том, что же происходит с липидами в период замедленной эвакуации, назначение которой задержать поступление их в постдуоденальные отделы тонкой кишки.

В лабораториях И.П. Павлова, Е.С. Лондона, А.М. Уголева, П.Г. Богача дуоденоантральный рефлюкс рассматривали как явление, направленное на обеспечение начального пищеварительного процесса на уровне гастродуоденального комплекса. В.А. Горшков и соавт. [4] характеризуют дуоденогастральный рефлюкс у больных с недостаточностью желудочной секреции как важное компенсаторное явление в гидролизе пищевых белков панкреатическими протеиназами. Нами отмечены, *во-первых*, начальная длительная задержка эвакуации жирового завтрака в ДПК; *во-вторых*, эвакуация такого завтрака крупными редкими болюсами; *в-третьих*, наличие выраженных дуоденоантральных рефлюксов [11]. Надо полагать, что все это способствовало начальному липолизу посредством желудочной и поджелудочной липаз. Такой эффект способствует релизингу ХЦК — ключевого дуоденального пептида в торможении желудочной эвакуации и стимуляции панкреатического ферментовыделения. Естественно, при экзосекреторной недостаточности ПЖ, дуоденального липолиза, снижении релизинга ХЦК эвакуация желудочного содержимого, богатого липидами, не тормозится.

Как видно из табл. 2, при секреторной недостаточности железы у больных хроническим панкреатитом существенно замедлена эвакуация из желудка углеводного завтрака, в меньшей мере — белкового. Это можно рассматривать как адаптивный процесс, направленный на компенсацию гидролиза нутриентов за счет замедления их транспорта в кишечник — среду ферментной депо-

лимеризации. В меньшей мере выраженное замедление эвакуации белкового завтрака по сравнению с углеводным можно объяснить участием в регуляции эвакуации второго завтрака ХЦК-механизма, а у данных больных релизинг этого регуляторного пептида снижен, о чем сказано выше. Замедление эвакуации из желудка углеводных и белковых растворов как результат ферментной панкреатической недостаточности (и мальдигестии) отмечено нами у фистульных собак при отведении наружу секрета поджелудочной железы и лигировании панкреатического протока [8, 9].

Причиной замедленной эвакуации из желудка пищевого содержимого у больных хроническим панкреатитом являются характерные изменения моторики антральной части желудка — неполная систола и в 2 раза увеличенная в объеме диастола. То есть для этих больных характерны гипомоторные антральные проявления.

Генез замедленной эвакуации пищевого содержимого в ДПК при экзосекреторной недостаточности железы находит подтверждение в ускорении эвакуаторного процесса под влиянием приема вместе с тестовыми завтраками панкреатина как у больных панкреатитом, так и у здоровых испытуемых [13]. Ускоряющий эвакуаторный эффект тем больше, чем выше содержание ферментов в препарате панкреатина (табл. 3). В наибольшей мере ускорялась эвакуация из желудка жирового завтрака (до $1/3-1/2$ времени полуэвакуации в контрольной серии наблюдений — без приема панкреатина). В названном эффекте играло роль повышение частоты сокращений антральной части желудка (на 23%, $p < 0,001$). В ускорении эвакуации углеводного завтрака панкреатином весьма заметно участие увеличения амплитуды антральных сокращений (на 35%, $p < 0,001$). В эвакуации жирового завтрака была отмечена характерная неполная антральная систола, что могло содействовать описанному выше дуоденоантральному рефлюксу, в наибольшей мере по объему присутствующему эвакуации жирового завтрака. Как видно из представленных в табл. 3 данных, панкреатин, ускоряя эвакуацию трех тестовых завтраков, снижает различия в скорости их эвакуации при сохраненной дифференцированности эвакуаторного процесса.

Итак, перорально принятый (моделирующий панкреатическую экзосекрецию) панкреатин оказывает сопряженный эффект: ускоряет эвакуацию

Таблица 3

Полупериод эвакуации ($T_{1/2}$, мин) из желудка здоровых испытуемых тестовых завтраков разного состава (контроль — А) и влияние на него одновременного приема креона 8000 (Б) и креона 25000 (В), $M \pm m$

Условие наблюдения	Углеводный завтрак	Белковый завтрак	Жировой завтрак
А	15,0 $\pm$ 1,7	19,7 $\pm$ 1,2	28,7 $\pm$ 1,9
Б	12,4 $\pm$ 1,3	14,0 $\pm$ 1,9	22,0 $\pm$ 1,5
В	10,0 $\pm$ 1,5	12,3 $\pm$ 1,9	15,7 $\pm$ 0,5

пищевое желудочного содержимого и снижает панкреатическую экзосекрецию. В основе этого сопряжения лежат тормозные влияния, а точнее — ослабление тормозного дуоденогастрального хемо- и механорецепторного рефлюкса, являющегося одним из основных регуляторов эвакуации желудочного содержимого в ДПК, и ослабление стимулирующих дуоденопанкреатических холин-ергических влияний блуждающего нерва, влияний ХЦК и секретина [8, 11]. Такое влияние относится к модулирующим эффектам гидролаз (в основном протеиназ) и имеет адаптивное назначение в сопряжении процессов в гастродуоденальном комплексе как ключевом отделе пищеварительного конвейера [17]. Конкретно это может быть представлено в такой последовательности: поступившее в ДПК желудочное (антральное) пищевое содержимое стимулирует панкреатическую экзосекрецию, в ДПК панкреатический секрет (его гидролазы и гидрокарбонат) связывается с поступившим желудочным содержимым, относительный

«избыток» компонентов панкреатического секрета снижает стимуляцию секреции железы, приводя его в соответствие с нутриентными и кислотно-основными параметрами химуса. Этим устанавливается некий баланс субстратов и ферментов в дуоденальном химусе, которым «загружается» основной химический реактор пищеварительного конвейера — тонкая кишка.

В данном дуоденальном сопряжении сигнальную роль выполняют нутриенты (и продукты их начального гидролиза, что особенно выражено в гидролизатах белков и липидов), а также гидролитические ферменты дуоденального химуса, в первую очередь панкреатические протеиназы и их протеиназо-активируемые рецепторы. Не обделены ими и слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки, апикальные и базолатеральные мембраны ее эпителиоцитов, нейронов, glanduloцитов и лейомиоцитов. Но это уже другая сторона затронутой в статье проблемы, которой в последнее время посвящено большое число публикаций.

Список литературы

1. Благовидов Д.Ф., Саркисов Д.С. Компенсаторные процессы после резекции поджелудочной железы в эксперименте. — М.: Медицина, 1976. — 156 с.
2. Богач П.Г. Двигательная деятельность желудка и механизмы ее регуляции // Физиология пищеварения: Руководство по физиологии. — Л.: Наука, 1974. — С. 277–310.
3. Брокерхоф Х., Дженсен Р. Липолитические ферменты: Пер. с англ. — М.: Мир, 1978. — 396 с.
4. Горшков В.А., Жигалова Т.Н., Насонова Н.В. Критерии секреторной недостаточности желудка по данным топографической ацидопротейнометрии // Эксперим. клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 2. — С. 76–82.
5. Гройсман С.Д. Характеристика пищеварительного процесса в желудке. Эвакуация его содержимого // Физиология пищеварения: Руководство по физиологии. — Л.: Наука, 1974. — С. 310–319.
6. Губергриц Н.Б. Практическая панкреатология. — Донецк, 2008. — 318 с.
7. Коротко Г.Ф. Желудочное пищеварение, его функциональная организация и роль в пищеварительном конвейере. — Ташкент: Медицина, 1980. — 219 с.
8. Коротко Г.Ф. Секретция поджелудочной железы. 2-е изд., доп. — Краснодар: Изд. КГМУ, 2005. — 312 с.
9. Коротко Г.Ф. Желудочное пищеварение. — Краснодар: Изд. ООО БК «Группа Б», 2007. — 256 с.
10. Коротко Г.Ф. Сигнальная роль ферментов пищеварительных желез // Вестн. интенсивной тер. — 2010. — № 5. — С. 20–23
11. Коротко Г.Ф. Пищеварение — естественная технология. — Краснодар: Эдви, 2010. — 304 с.
12. Коротко Г.Ф., Касян Т.Г., Ковалевская О.В. Способ определения функционального состояния гастродуоденального комплекса. — Патент на изобретение № 2167609. — Приоритет от 03.09.1999. — Опубл. 27.05.2001. — БИ. № 15.
13. Коротко Г.Ф., Ковалевская О.В., Касян Т.Г., Гладкий Е.Ю. Традиционные и нетрадиционные аспекты заместительной энзимотерапии при недостаточности кишечного пищеварения // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1999. — Т. 9, № 6. — С. 41–49.
14. Розин Д.Г. Ферментовыделительная деятельность поджелудочной железы. — Ташкент: Медицина, 1981. — 163 с.
15. Уголев А.М. Мембранное пищеварение: полисубстратные процессы, организация и регуляция. — Л.: Наука, 1972. — 358 с.
16. Уголев А.М., Тимофеева Н.М., Груздков А.А. Адаптация пищеварительной системы // Физиология адаптационных процессов: Руководство по физиологии. — М.: Наука, 1986. — С. 371–480.
17. Фесенко Е.Г. Эвакуаторная деятельность гастродуоденального комплекса как системный критерий энзимокоррекции пищеварительного конвейера // Коротко Г.Ф. Секретция поджелудочной железы. — Краснодар, 2005 (прил. 1). — С. 271–287.
18. Dery O., Corvera C.U., Steinhoff M., Bunnett N.W. Proteinase-activated receptors: novel mechanisms of signaling by serine proteases // Am. J. Physiol. — 1998. — Vol. 274. Cell Physiol. 43. — P.1429–1452.

19. *Higham A., Vaillant C., Yegen B.* et al. Relation between cholecystokinin and antral innervation in the control of gastric emptying in the rat // *Gut*. — 1997. — Vol. 41. — P. 24–32.
20. *Kawabata A., Matsunami M., Sekiguchi F.* Gastrointestinal roles for proteinase-activated receptors in health and disease. Review // *Br. J. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 153. — P. 230–240.
21. *Ossovskaya V.S., Bunnett N.W.* Protease-activated receptors: Contribution to physiology and disease // *Physiol. Rev.* — 2004. — Vol. 84. — P. 579–621.
22. *Ramachandran R., Hollenberg M.D.* Proteinases and signalling: pathophysiological and therapeutic implications via PARs and more // *Br. J. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 153. — P. 263–282.
23. *Schwizer W., Borovicka J., Kunz P.* et al. Role of cholecystokinin in the regulation of liquid gastric emptying and gastric motility in humans: studies with the CCK antagonist loxiglumide // *Gut*. — 1997. — Vol. 41. — P. 500–504.
24. *Vergnolle N.* Clinical relevance of proteinase activated receptors (pars) in the gut // *Gut*. — 2005. — Vol. 54. — P. 867–874.