

П. В. Новохатний

ЭНДОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

КУ «Городская клиническая больница экстренной и скорой медицинской помощи», г. Запорожье

Ключевые слова: острый панкреатит, гормоны поджелудочной железы.

Описана эндокринная функция поджелудочной железы при остром панкреатите.

Ендокринна функція підшлункової залози при гострому панкреатиті

П. В. Новохатний

Описали ендокринну функцію підшлункової залози при гострому панкреатиті.

Ключові слова: гострий панкреатит, гормони підшлункової залози.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №1 (82). – С. 80–83

Endocrine pancreatic function in acute pancreatitis

P. V. Novokhatny

The article dedicated to endocrine function of the pancreas in acute pancreatitis.

Key words: acute pancreatitis, hormones of pancreas.

Zaporozhye medical journal 2014; №1 (82): 80–83

Среди органов внутренней секреции поджелудочная железа (ПЖ) занимает особое место благодаря наличию активной экзокринной функции и широкому спектру физиологического действия продуцируемых гормонов. На эндокринную часть приходится всего 1% от всех клеток ПЖ. Выделяют четыре основных типа гормонально активных клеток, сосредоточенных в островках Лангерганса. Специфические α -клетки составляют 15–20% пула и секретируют глюкагон (естественный антагонист инсулина), β -клетки – 65–80% и секретируют инсулин (с помощью белков-рецепторов проводит глюкозу внутрь клеток, активизирует синтез гликогена в печени и мышцах, угнетает глюконеогенез), δ -клетки – 3–10% и секретируют соматостатин (угнетает секрецию многих желез), F-клетки – 3–5% и секретируют панкреатический полипептид (подавляет секрецию поджелудочной железы и стимулирует секрецию желудочного сока), ϵ -клетки – <1% пула островковых клеток, секретируют грелин («гормон голода» – возбуждает аппетит) [8,10]. Обнаружен еще ряд островковых клеток, которые продуцируют вазоактивный интерстициальный полипептид (ВИП), гастроинтестинальный пептид (ГИП). Нарушения внутрисекреторной деятельности ПЖ возникают у 6,5–38% больных острым панкреатитом (ОП). Однако до сих пор нет ясного представления о патогенетических механизмах гормональной дисфункции ПЖ при ОП, отсутствуют единые алгоритмы ее коррекции [2,16].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

На основании данных специализированной литературы изучить эндокринную функцию ПЖ при ОП. Определить роль внутренней секреции ПЖ в этиологии и патогенезе ОП. Оценить перспективы использования гормонов ПЖ в лечении и прогнозировании исхода ОП.

Тесные анатомические и функциональные связи между экзо- и эндокринными функциями ПЖ неизбежно приводят к взаимному влиянию при заболеваниях органа [8]. Гипер-

гликемия признана одним из важнейших прогностических факторов при ОП. Она связана с отклонениями секреции инсулина и снижением утилизации глюкозы в тканях. Ведущую роль в развитии этого состояния отводят диабетическому кетоацидозу и нарушению метаболизма триглицеридов [11]. Изучение ранней стадии экспериментального острого некротического панкреатита у крыс (5 часов от начала заболевания) показало отек, геморрагии, жировой некроз, ацинарную деструкцию и лейкоцитарную инфильтрацию экзокринной части ПЖ. При этом эндокринные островки сохраняли нормальную структуру, а β -клетки содержали достаточное количество инсулина. Однако способность выделять инсулин в ответ на глюкозную стимуляцию явно нарушалась ($P>0,05$) [16]. Архитектура панкреатических островков оставалась интактной при явных воспалительных изменениях соседних экзокринных регионов. Специфический транспортер глюкозы островковых клеток (GLUT 2) в эксперименте имел низкую концентрацию, следовательно, нарушение секреции инсулина при ОП, возможно, связано с затруднением транспорта глюкозы в β -клетки [3]. Цилиарный нейротрофический фактор – информационная (матричная) РНК нейротрофинов, мРНК – проявлял повышенную активность уже через два часа от манифестации ОП. В сравнении с контрольной группой данный фактор возрастал в 6 раз, уровень экспрессии мРНК в воспаленной ПЖ достигал пика через неделю, но иммуногистохимические исследования островков Лангерганса указывали на явное снижение уже через 6 часов. В то же время, ацинарные и протоковые клетки сохраняли иммунореактивность к нейротрофинам в течение двух недель [30].

Внимание многих панкреатологов привлекает белок-4, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-4). Данный белок специфически связывает и модулирует действие IGF-I и IGF-II. IGFBP-4 был идентифицирован во всех биологических жидкостях, а также во многих ти-



пах клеток, включая фибробласты, нейробласты, клетки ткани простаты и костной ткани. IGFBP-4 ингибирует действие инсулиноподобных факторов роста, связывая их и предотвращая взаимодействие IGF с IGF-рецепторами. Ингибирование IGFBP-4 зависит от активности протеаз. Регулирующие механизмы, которые управляют экспрессией IGFBP-4, до конца не выяснены, однако известно, что в костной ткани IGFBP-4, по-видимому, регулируется паратиреоидным гормоном (PTH) и 1,25 дигидроксивитамином D3. Сывороточный уровень IGFBP-4 увеличивается с возрастом. У пожилых женщин это увеличение происходит за счет возрастного увеличения PTH, синтез которого стимулируется при недостаточности кальция. В здоровой ПЖ IGFBP-4 локализуется, в основном, в островках Лангерганса; при экспериментальном ОП у мышей, индуцированном L-аргинином, определяется в ацинарных клетках и островках. Предполагается, что IGFBP-4 может играть потенциальную роль в повреждении и регенерации поджелудочной железы при ОП. Иммуноблоттинг обнаруживает рост его концентрации в панкреатических тканях и сыворотке [25].

Кинетика и метаболизм глюкагона нарушается при ОП – отмечается гиперглюкагонемия. Иммуногистохимические исследования выделили специфические для ОП изменения биодеградации глюкагона в кишечнике [17,28]. Использование глюкагонподобного пептида-1 (GLP-1) и его миметика экзенатиды для лечения больных сахарным диабетом 2 типа повышают риск ОП [26]. Однако GLP-2 проявляет позитивное действие при тяжелом ОП, ингибирует апоптоз клеток эпителия подвздошной кишки, тем самым улучшая интестинальный барьер [7].

Концентрация инсулина и глюкагона в сыворотке при панкреонекрозе возрастает в 4–5 раз. Диабетический тип толерантности к глюкозе отмечают у 38% больных ОП. Клинические формы сахарного диабета при ОП обнаружены у 8,3% [2]. Стресс эндоплазматического ретикулума приводит к дисфункции и гибели β -клеток ПЖ при остром некротическом панкреатите. Показателем этого процесса является кислородрегулируемый протеин 150kD (ORP150). Установлено постепенное снижение его концентрации при развитии ОП. На основе иммуногистохимического анализа ORP150 сделан вывод о его потенциальной роли в патогенезе болезни [10]. Высокий уровень оксида азота (NO), продуцируемого индуцируемой NO-синтазой (iNOS), вызывает дисфункцию и апоптоз β -клеток. При экспериментальном ОП у крыс в β -клетках возрастала иммунореактивность к iNOS [23].

Амилин (полипептид, гомологичный нейроэндокринным пептидам) синтезируется β -клетками больных и здоровых людей, но у здоровых он накапливается в секреторных гранулах вместе с инсулином, откуда секретировается в ответ на глюкозу и другие секретогены, не откладываясь в островках. Предполагается, что амилин может быть гормоном, регулирующим обмен гликогена в скелетных мышцах. При воспалительных заболеваниях ПЖ отмечается повышение концентрации этого полипептида [6].

Проведен сравнительный анализ влияния синтетических аналогов соматостатина, кальцитонина, лейэнкефалина

– даларгина на состояние ПЖ при ОП. Установлено, что максимальный нормализующий эффект оказывает даларгин, обладающий антистрессовыми качествами. Физиологическая реакция β -клеток замедляется соматостатином, но инфузия кальцитонина приводит к нарушению действия инсулина и глюкагона [1].

ОП изменяет концентрацию панкреатического полипептида (ПП) в плазме крови, уровень ПП плазмы возростал уже через час от начала заболевания, в моче концентрация ПП существенно не изменялась. Экстрапанкреатические повреждения, в частности мелкие инфаркты кишечника, замедляли темп выделения ПП, то есть, клинические серологические тесты ПП могут быть полезны для ранней диагностики и оценки прогноза исхода ОП [12,21].

По данным проведенных исследований, жировая ткань является динамическим эндокринным органом. Висцеральное ожирение ассоциировано с метаболическим синдромом, а такое состояние неминуемо ужесточает тяжесть ОП [22]. Грелин – пептидный гормон, обладающий свойствами гонадолиберина и другими метаболическими и эндокринными функциями. Прогормон грелина продуцируется в основном P/D1-клетками слизистой оболочки фундального отдела желудка. У плода продуцирующие его эндокринные клетки присутствуют в ПЖ. Уровень грелина перед приемами пищи увеличивается, а после них уменьшается. Считается, что он взаимно дополняет гормон лептин, производимый в жировой ткани, который вызывает насыщение, когда присутствует в более высоких концентрациях. Применение грелина в дозе 2 нмоль/кг не оказывало лечебного эффекта при церулеин-индуцированном ОП. Более высокие дозировки (10–20 нмоль/кг) уменьшали воспалительную инфильтрацию тканей ПЖ и вакуолизацию ацинарных клеток. Также отмечен ингибирующий эффект на продукцию провоспалительного интерлейкина IL-1 β [9]. Функция островковых клеток у больных ОП достоверно снижена по сравнению с контрольной группой (P<0.01). Ожирение, гиперлипидемия, диабет-связанные симптомы повышают вероятность эндокринных нарушений ПЖ после ОП [33].

Циркулирующая ренин-ангиотензиновая система (РАС) играет ключевую роль в регуляции давления в сосудистой системе и объема жидкости в организме. Тканевая РАС – аналогичная система, компоненты которой содержатся и энзиматически трансформируются в тканях. Подтверждено наличие локальной РАС в ПЖ. Она всегда активизируется при экспериментальном моделировании хронической гипоксии и ОП. Клиническое исследование изменений функционирования этой системы считается перспективным направлением в изучении патофизиологии ОП [14]. Панкреатическая РАС влияет на гормональную островковую секрецию ПЖ. ОП вызывает нарушение перфузии органа и, как следствие, хроническую гипоксию, что, в свою очередь, дерегулирует РАС [15].

Вазоактивный интерстициальный пептид (ВИП) оказывает противовоспалительный эффект при моделировании хронического воспаления [18]. Наряду с другими вазоактивными медиаторами, он принимает участие в переходе отечной формы ОП в некротическую и повышает барьерную



функцию кишечника [32]. Интраперитонеальное введение 5 нмоль ВИП крысам линии SD с экспериментальным ОП существенно снижало экспрессию фактора некроза опухоли: α , интерлейкина-6, интерлейкина-10. Гистологическое исследование доказало, что ВИП уменьшает повреждения кишечной стенки [34].

Воспаление ПЖ нарушает секрецию гастроинтестинального пептида. Радиоиммунологическое исследование не показало существенных изменений его концентрации в плазме крови на фоне лечения октреотидом и ранитидином [20].

За последние 10 лет отмечается рост эндокринных опухолей среди новообразований ПЖ с 2,6 до 4,8% [13]. Редкая смешанная эндокринная карцинома ПЖ небольших размеров (5×4 мм) с преимущественно внутрипротоковым ростом спровоцировала ОП у 34-летнего мужчины [29]. Высокодифференцированная эндокринная опухоль ПЖ неясного происхождения небольших размеров (5 мм) обтурировала главный панкреатический проток и провоцировала приступы ОП у 65-летней женщины. Малые нефункционирующие эндокринные опухоли важны в дифференциальной диагностике причин обструкции панкреатического протока и ОП [31].

В специализированной литературе отмечено влияние способа лечения ОП на характер постморбидных функциональных нарушений. После нерезекционных методов лечения некротического панкреатита преобладают нарушения метаболизма глюкозы в результате утраты функции β -клеток и инсулиновой резистентности [5]. После некрэктомии по поводу панкреонекроза эндокринная функция ПЖ страдала у 75% больных, у неоперированных этот показатель составил 26,7%. Дефект экзокринной функции (стеаторрея) среди подвергшихся хирургической санации отмечен у 25%, а у неоперированных – лишь у 13,3% [24].

Проспективное исследование установило в отдаленном периоде (36–53 месяца после реконвалесценции) нарушение эндокринной функции ПЖ у перенесших разные формы ОП. Результаты орального теста толерантности к глюкозе составили 9,2 ммоль/л в группе тяжелого ОП и 7,0 ммоль/л в группе легкого ОП ($P=0,044$). Существенных различий в качестве жизни, согласно опроснику краткой формы (SF-36), в обеих группах не обнаружили [4]. Путем определения фекальной экскреции жира, секреции панкреатического полипептида, орального теста толерантности к глюкозе оценивали состояние ПЖ после ОП в отдаленном периоде. Экзокринная недостаточность (выделение фекального жира более 7 г в сутки) после тяжелого ОП диагностирована у 83%, после легкого – у 55% ($P=0,140$) пациентов. Эндокринная функция нарушена у 32% больных легким ОП и у 42% тяжелым ОП ($P=0,711$). Качество жизни значительно страдало после ОП ($P=0,024$), но существенные различия в обеих группах ОП не отмечены ($P=0,604$) [27].

ВЫВОДЫ

Наибольшее влияние на гормональную островковую секрецию ПЖ оказывает панкреатическая РАС. Разрешающим фактором гормональной дисфункции ПЖ является хрониче-

ческая гипоксия вследствие нарушения перфузии органа.

Внутрисекреторная функция ПЖ в большей мере страдает после резекционных методов лечения ОП.

Серологические тесты ПП перспективны для ранней диагностики и прогнозирования исхода ОП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Цвиркун В.В. Влияние регуляторных пептидов на эндокринную функцию поджелудочной железы при экспериментальном остром панкреатите / В.В. Цвиркун, В.П. Григорьевский, К.В. Боцманов, В.С. Бочарова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1989. – № 108 (12). – С. 748–751.
2. Шевердин Ю.П. Эндокринная функция поджелудочной железы у больных острым панкреатитом / Ю.П. Шевердин // Хирургия. – 1992. – № 1. – С. 62–64.
3. Abe N. Pancreatic endocrine function and glucose transporter (GLUT)-2 expression in rat acute pancreatitis / N. Abe, T. Watanabe, S. Ozawa, T. Masaki [et al.] // *Pancreas*. – 2002. – № 25 (2). – P. 149–153.
4. Andersson B. Pancreatic function, quality of life and costs at long-term follow-up after acute pancreatitis / B. Andersson, M.L. Pendse, R. Andersson // *World J Gastroenterol*. – 2010. – № 16 (39). – P. 4944–4951.
5. Buscher H.C. Beta-cell function of the pancreas after necrotizing pancreatitis / H.C. Buscher, M.L. Jacobs, G.L. Ong, H. van Goor [et al.] // *Dig Surg*. – 1999. – № 16(6). – P. 496–500.
6. Cai K. TNF- α acutely upregulates amylin expression in murine pancreatic beta cells / K. Cai, D. Qi, O. Wang, J. Chen [et al.] // *Diabetologia*. – 2011. – № 54 (3). – P. 617–626.
7. Chen X. Glucagonlike peptide 2 protects intestinal barrier in severe acute pancreatitis through regulating intestinal epithelial cell proliferation and apoptosis / X. Chen, H.X. Zhao, X.S. Fu, C.P. Li, X.L. Zhong // *Pancreas*. – 2012. – № 41 (7). – P. 1080–1085.
8. Czako L. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance / L. Czako, P. Hegyi, Z.Jr. Rakonczay, T. Wittmann, M. Otsuki // *Pancreatol*. – 2009. – № 9 (4). – P. 351–359.
9. Dembinski A. Ghrelin attenuates the development of acute pancreatitis in rat / A. Dembinski, Z. Warzecha, P. Ceranowicz, R. Tomaszewska [et al.] // *J Physiol Pharmacol*. – 2003. – № 54 (4). – P. 561–573.
10. Deng W.H. Effects of ORP150 on appearance and function of pancreatic beta cells following acute necrotizing pancreatitis / W.H. Deng, C. Chen, W.X. Wang, J. Yu, J.Y. Li, L. Liu // *Pathol Res Pract*. – 2011. – № 207 (6). – P. 370–376.
11. Diaz-Rubio J.L. Diabetes mellitus in acute pancreatitis / J.L. Diaz-Rubio, A. Torre-Delgadillo, G. Robles-Diaz // *Rev Gastroenterol Mex*. – 2002. – № 67 (4). – P. 278–284.
12. Hennig R. Pancreatic polypeptide in pancreatitis / R. Hennig, P.B. Kekis, H. Friess, T.E. Adrian, M.W. Buechler // *Peptides*. – 2002. – № 23 (2). – P. 331–338.
13. Krska Z. Developments in pancreatic surgery at the 1st Surgical Department 1st Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague / Z. Krska, J. Sváb // *Rozhl Chir*. – 2012. – № 91 (5). – P. 262–266.
14. Leung P.S. Local renin-angiotensin system in the pancreas: the significance of changes by chronic hypoxia and acute pancreatitis / P.S. Leung // *JOP*. – 2001. – № 2 (1). – P. 3–8.
15. Leung P.S. Tissue renin-angiotensin system: its expression, localization, regulation and potential role in the pancreas / P.S. Leung, P.O. Carlsson // *J Mol Endocrinol*. – 2001. – № 26 (3). – P. 155–164.
16. Li Y.Y. Alteration of the pancreatic endocrine component in the early stage of acute necrotic pancreatitis in rats / Y.Y. Li, G.Y. Zhu, Y.X. Gao, Z.Y. Yang, Z.Y. Wang // *Chin J Dig Dis*. – 2006. – № 7 (3). – P. 164–169.



17. *Luyckx A.* The role of glucagon in hyperglycemia. A review (author's transl) / A. Luyckx // *Diabete Metab.* – 1975. – № 1 (3). – P. 201–208.
18. *Mario C.* Vasoactive intestinal peptide inhibits TNF- α -induced apoptotic events in acinar cells from nonobese diabetic mice submandibular glands / C. Mario, L. Luciana, R. Valeria, H. Vanesa [et al.] // *Res Ther.* – 2009. – № 11 (2). – P. 53–56.
19. *Mayerle J.* Course of illness in acute pancreatitis / J. Mayerle, M.M. Lerch // *Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr.* – 2001. – № 118. – P. 296–300.
20. *Nikou G.C.* Changes of plasma levels of gastrointestinal peptides over the course of acute pancreatitis. Any significance for the pathophysiology and treatment of acute pancreatitis? / G.C. Nikou, E.J. Giamarellos-Bourboulis, C. Toumpanakis, T.P. Arnaoutis [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2002. – № 49 (45). – P. 706–708.
21. *Pappas T.N.* Pancreatic polypeptide in acute pancreatitis and small-bowel infarction in dogs / T.N. Pappas, J.G. Yovos, E.C. Ellison, T.M. O'Dorisio [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences.* – 1981. – № 26 (11). – P. 1013–1018.
22. *Pitt H.A.* Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad and the ugly / H.A. Pitt // *HPB (Oxford).* – 2007. – № 9 (2). – P. 92–97.
23. *Qader S.S.* Acute pancreatitis, expression of inducible nitric oxide synthase and defective insulin secretion / S.S. Qader, M. Ekelund, R. Andersson, S. Obermuller, A. Salehi // *Cell Tissue Res.* – 2003. – № 313 (3). – P. 271–279.
24. *Sabater L.* Pancreatic function after severe acute biliary pancreatitis: the role of necrosectomy / L. Sabater, E. Pareja, L. Aparisi, J. Calvete [et al.] // *Pancreas.* – 2004. – № 28 (1). – P. 65–68.
25. *Shen J.Q.* Expression of insulin-like growth factor binding protein-4 (IGFBP-4) in acute pancreatitis induced by L-arginine in mice / J.Q. Shen, J. Shen, X.P. Wang // *Acta Histochem.* – 2012. – № 114 (4). – P. 379–385.
26. *Singh S.* Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study / S. Singh, H.Y. Chang, T.M. Richards, J.P. Weiner [et al.] // *JAMA Intern Med.* – 2013. – № 173 (7). – P. 534–539.
27. *Symersky T.* The outcome of a long-term follow-up of pancreatic function after recovery from acute pancreatitis / T. Symersky, B. van Hoorn, A.A. Masclee // *JOP.* – 2006. – № 7 (5). – P. 447–453.
28. *Tanjoh K.* Changes in glucagon kinetics and processing in patients with acute pancreatitis / K. Tanjoh, R. Tomita, Y. Ishikawa, T. Izumi [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2007. – № 54 (76). – P. 1250–1255.
29. *Terada T.* Minute mixed ductal-endocrine carcinoma of the pancreas with predominant intraductal growth / T. Terada, M. Kawaguchi, K. Furukawa, Y. Sekido, Y. Osamura // *Pathol Int.* – 2002. – № 52 (11). – P. 740–746.
30. *Toma H.* Characterization of the neurotrophic response to acute pancreatitis / H. Toma, J.H. Winston, M.A. Micci, H. Li [et al.] // *Pancreas.* – 2002. – № 25 (1). – P. 31–38.
31. *Uemura K.* Main pancreatic duct obstruction due to a small nonfunctioning endocrine tumor of the pancreas / K. Uemura, Y. Murakami, Y. Hayashidani, T. Sudo [et al.] // *Hiroshima J Med Sci.* – 2009. – № 58 (1). – P. 45–48.
32. *Weidenbach H.* Vasoactive mediators and the progression from oedematous to necrotising experimental acute pancreatitis / H. Weidenbach, M.M. Lerch, T.M. Gress, D. Pfaff [et al.] // *Gut.* – 1995. – № 37 (3). – P. 434–440.
33. *Wu D.* Endocrine pancreatic function changes after acute pancreatitis / D. Wu, Y. Xu, Y. Zeng, X. Wang // *Pancreas.* – 2011. – № 40 (7). – P. 1006–1011.
34. *Zhongkai L.* Vasoactive intestinal peptide promotes gut barrier function against severe acute pancreatitis / L. Zhongkai, Y. Jianxin, C. Weichang // *Mol Biol Rep.* – 2012. – № 39 (4). – P. 3557–3563.

Сведения об авторе:

Новохатний П.В., к. мед. н., зав. эндоскопическим отделением КУ «Городская клиническая больница экстренной и скорой медицинской помощи» г. Запорожье, E-mail: novopavel@mail.ru.

Поступила в редакцию 23.01.2014 г.