

УДК 616.37-002:616.8-085.84

ВЛИЯНИЕ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ НА УРОВЕНЬ СЕКРЕТИНА И ХОЛЕЦИСТОКИНИНА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

Клиндухова М.О., **Каде А.Х.**

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России», Краснодар, e-mail: corpus@ksma.ru

Острый панкреатит – одно из частых заболеваний органов брюшной полости, сопровождающееся системной воспалительной реакцией и возникновением различных осложнений. Развитие воспалительного процесса в поджелудочной железе во многом определяется изменениями профиля гастроинтестинальных гормонов, к которым относятся секретин и холецистокинин. Экспериментально установлен факт угнетающего действия опиоидных препаратов на стимулирующее влияние секретина на различные функции органов брюшной полости. Цель исследования: изучить влияние физиотерапевтического метода транскраниальной электростимуляции на уровень секретина и холецистокинина у больных с острым воспалением поджелудочной железы. Динамику уровня секретина и холецистокинина изучали у 40 больных с острым воспалением поджелудочной железы, из которых 20 лицам выполняли стандартные лечебные мероприятия, а 20 пациентам основной группы дополнительно к стандартным проводили процедуры транскраниальной электростимуляции. У больных острым панкреатитом определены положительные изменения уровня секретина и холецистокинина в сыворотке крови в ответ на стандартные лечебные мероприятия, но у лиц из основной группы, дополнительно получавших процедуры транскраниальной электростимуляции, эти сдвиги были достоверно более существенными по сравнению с результатами группы сравнения. Выполнение больным острым панкреатитом физиотерапевтических процедур транскраниальной электростимуляции позволяет уменьшить стимуляционное влияние секретина и холецистокинина на поджелудочную железу и риск развития хронического воспалительного процесса.

Ключевые слова: острое воспаление поджелудочной железы, секретин, холецистокинин, транскраниальная электростимуляция.

EFFECT OF TRANSCRANIAL ELECTRICAL STIMULATION ON SECRETIN AND CHOLECYSTOKININ LEVELS IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

Klindukhova M.O., **Kade A. Kh.**

Kuban State Medical University, Krasnodar, e-mail: corpus@ksma.ru

Acute pancreatitis is one of the frequent diseases of the abdominal cavity organs, accompanied by a systemic inflammatory response and the occurrence of various complications. The development of inflammatory process in the pancreas is largely determined by changes in the profile of gastrointestinal hormones, which include secretin and cholecystokinin. The fact of depressing effect of opioid drugs on the stimulating effect of secretin on various functions of abdominal cavity organs has been experimentally established. Purpose of the study: to investigate the effect of physiotherapeutic method of transcranial electrostimulation on the level of secretin and cholecystokinin in patients with acute inflammation of the pancreas. The dynamics of secretin and cholecystokinin levels was studied in 40 patients with acute inflammation of the pancreas, 20 of them were treated with standard therapeutic measures, and 20 patients of the main group underwent transcranial electrostimulation procedures in addition to standard ones. In patients with acute pancreatitis positive changes of secretin and cholecystokinin levels in blood serum in response to standard therapeutic measures were determined, but in the main group patients who additionally received transcranial electrostimulation procedures these shifts were significantly more significant in comparison with the results of the comparison group. Performing physiotherapeutic procedures of transcranial electrostimulation in patients with acute pancreatitis allows to reduce the stimulation effect of secretin and cholecystokinin on the pancreas and the risk of chronic inflammatory process development.

Keywords: acute inflammation of the pancreas, secretin, cholecystokinin, transcranial electrical stimulation.

Гастроинтестинальные гормоны секретин и холецистокинин участвуют в регуляции секреторной деятельности поджелудочной железы и влияют на желчевыделение, что определяет их важную роль в развитии острого воспаления поджелудочной железы.

Исследованиями выявлен факт угнетающего воздействия опиоидных препаратов на секрецию желудка, поджелудочной железы, а также на выработку желчи у лабораторных животных, которым данные средства вводили внутривентриально, в стерильном физиологическом растворе. Получены результаты, указывающие на существенное понижение стимулирующего действия секретина на желчеотделительную функцию печени, при этом наиболее выраженный эффект был получен при использовании препаратов, взаимодействующих с периферическими μ - и κ -опиоидными рецепторами. Подобный, но менее выраженный эффект обеспечивало применение препаратов, стимулирующих периферические δ -опиоидные рецепторы [1].

Экспериментально установлено, что транскраниальная электростимуляция увеличивает концентрацию эндогенных опиатов в структурах мозга и ликворе, а также вызывает существенное увеличение содержания β -эндорфина в плазме крови животных и человека. β -эндорфин и другие эндогенные лиганды, взаимодействуя с опиоидными рецепторами нескольких типов (μ , χ , σ , δ , ϵ), формируют сложную систему опиоидной регуляции, оказывающей влияние на различные функции организма – от нервно-психической деятельности до функционирования висцеральных органов. В частности, установлена способность транскраниальной электростимуляции усиливать противовоспалительный эффект комплексной терапии воспалительных заболеваний различных систем организма [2].

С учетом результатов ранее выполненных исследований мы предположили, что проведение физиотерапевтических процедур транскраниальной электростимуляции больным острым панкреатитом будет стимулировать выработку эндогенных опиатов, которые, в свою очередь, понизят уровень секретина и холецистокинина в сыворотке крови, оптимизируют течение воспалительного процесса в поджелудочной железе, уменьшат риск развития серьезных осложнений в брюшной полости и повысят эффективность комплексных лечебных мероприятий у данной категории пациентов.

Цель исследования – определение влияния физиотерапевтического метода транскраниальной электростимуляции на уровень β -эндорфина, гастроинтестинальных гормонов секретина и холецистокинина у больных с острым воспалением поджелудочной железы.

Материалы и методы исследования. В работе представлена оценка динамики β -эндорфина, секретина и холецистокинина у 40 пациентов с острым панкреатитом, находившихся на стационарном лечении в хирургическом стационаре ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Диагноз заболевания был определен на основе анамнеза, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Критериями включения больных острым панкреатитом для проведения исследования были:

- 1) возраст пациентов от 35 до 65 лет;
- 2) неосложненный вариант течения заболевания;
- 3) отсутствие указаний на наличие эпилепсии, тиреотоксического зоба, перенесенных травм головы, доброкачественных и злокачественных образований головного мозга;
- 4) состояние ремиссии при наличии хронических болезней сердечно-сосудистой, дыхательной и костно-мышечной систем;
- 5) наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения лиц с острым воспалением поджелудочной железы из когорты исследования:

- 1) возраст менее 34 и более 66 лет;
- 2) деструктивные формы заболевания с различными осложнениями, требующими оперативного лечения;
- 3) наличие доброкачественных и злокачественных образований головного мозга, травм головы, эпилепсии, тиреотоксического зоба;
- 4) обострение хронических заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной и костно-мышечной систем.

Из 40 лиц с клиническим диагнозом К85 «Острый панкреатит» были сформированы 2 группы: группа сравнения из 20 пациентов (13 женщин, 7 мужчин), лечебный процесс которых был основан на стандарте оказания специализированной медицинской помощи, и основная группа из 20 больных (11 женщин, 9 мужчин), которым стандартную терапию дополняли физиотерапевтическими процедурами транскраниальной электростимуляции.

Транскраниальную электростимуляцию выполняли на аппарате «Трансаир-03» (Россия), при этом устанавливали электроды на голове пациента. В области лба прикрепляли фланелевую прокладку площадью 40 см², в областях сосцевидных отростков располагали две фланелевые прокладки общей площадью 32 см², а толщина каждой из трех прокладок равнялась 0,5 см. Для стерилизационной обработки прокладок использовали кипячение, а непосредственно перед началом воздействия поверхность прокладки, контактирующую с кожными покровами больного, покрывали тонким слоем контактного электропроводного геля «ENRAF-NONIUS» (Netherlands). Нанесение геля гарантировало обеспечение равновеликой электропроводности по всей площади соприкосновения в течение установленной продолжительности процедуры. Дозовые параметры процедуры были следующими: вид импульсного тока – биполярный, сила тока соответствовала индивидуальному сенсорно-толерантному уровню: от 1,2 до 3 мА. В начале процедуры в течение 5 минут осуществляли плавный выход на интенсивность тока,

которая была оптимальной для конкретного пациента. Затем в течение 40 минут больному проводили электроимпульсное воздействие с интенсивностью тока, выбранной по его субъективной переносимости для данного дня. Если в течение воздействия пациент отмечал субъективное ослабление ощущений в области электродов, силу тока увеличивали до появления вибрации и покалывания стартового уровня. Продолжительность первой физиотерапевтической процедуры составляла 25 минут, остальные ежедневные воздействия в течение курса продолжались 45 минут. Курс включал от 7 до 8 процедур, выполненных в первую половину дня, с 8 до 12 часов.

Лабораторные исследования сыворотки крови для определения уровня секретина, холецистокинина и β -эндорфина выполняли в течение 24 часов после госпитализации пациента и на 7–8-е сутки пребывания в стационаре. Забор крови осуществляли из локтевой вены пациента, натошак, в объеме 10 мл. Из шприца вводили 10 мл крови в стерильную пробирку, которую помещали в центрифугу аппарата «Rotofix 32A» (Германия) на 10 минут, со скоростью вращения 3000 оборотов в минуту. Полученную сыворотку переносили в специализированные криопробирки и замораживали при $t -20^{\circ}\text{C}$. Исследования проводили в клиничко-диагностическом центре КубГМУ. Для анализа использовали тест-системы для иммуноферментного определения в сыворотке крови человека концентрации секретина «СЕВ075Hu ELISA Kit for Secretin (SCT), 96Т» (КНР) и холецистокинина «СЕА802Hu ELISA Kit for Cholecystokinin (ССК), 96Т» (КНР). Уровни содержания гастроинтестинальных гормонов в сыворотке крови у здоровых лиц: секретин: среднее значение 10 пг/мл; холецистокинин: диапазон 0–126,4 пг/мл. Для анализа концентрации β -эндорфина использовали тест-систему «СЕА806Hu ELISA Kit for Beta-Endorphin (bEP), 96Т» (КНР). Количественное содержание β -эндорфина в сыворотке крови определяли в пг/мл, а значения этого показателя для здоровых лиц, являвшихся донорами, составило $42,1 \pm 3,27$ пг/мл [3].

Полученные в результате исследования данные обрабатывали с помощью программы «Stattech», выражая уровень секретина, холецистокинина и β -эндорфина в виде медианы (Me), 25-м и 75-м процентилями (Q_1 – Q_3), и проводили межгрупповое сравнение. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

На заседании Независимого этического комитета при ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России проведение данного научно-практического исследования получило одобрение, зафиксированное в протоколе № 92 от 13.10.2020 г. Все пациенты основной группы подписали информированное согласие на проведение дополнительного лечения в виде транскраниальной электростимуляции.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исходного уровня β -эндорфина в сыворотке крови у больных острым панкреатитом не различались ($p=0,626$): у лиц основной группы Me (Q_1 – Q_3) равнялись 34,410 (27,755–42,970), а в группе сравнения составили 30,390 (26,797–42,142). Сопоставление начальной концентрации β -эндорфина у обследованных пациентов с уровнем этого эндогенного опиата, определенного в группе здоровых лиц, установило более низкие значения данного показателя у больных с острым воспалением поджелудочной железы, что, вероятнее всего, связано с нахождением обследованных лиц в состоянии острого стресса, вызванного абдоминальной патологией.

При оценке данных заключительного этапа были выявлены статистически значимые различия межгруппового сравнения исследуемых показателей ($p<0,001$): у пациентов основной группы определили 46,600 (40,898–51,672), тогда как в группе сравнения вычислили 27,755 (22,767–35,170).

Использование медикаментозных средств, указанных в клинических рекомендациях [4, с. 25–30] и стандарте оказания специализированной медицинской помощи для купирования болевого синдрома и проявлений воспалительного процесса, позволило получить клинический эффект, но у пациентов основной группы, дополнительно получавших физиотерапевтические процедуры транскраниальной электростимуляции, субъективные показатели и результаты клинических исследований были доподлинно лучше, чем у лиц из группы сравнения.

Заключительное определение уровня β -эндорфина в сыворотке крови выявило увеличение данного показателя в основной группе выше значений группы здоровых лиц, тогда как в группе сравнения результаты практически остались на исходном уровне.

Распределение сывороточного β -эндорфина у больных группы сравнения и основной группы представлено на рисунке 1.

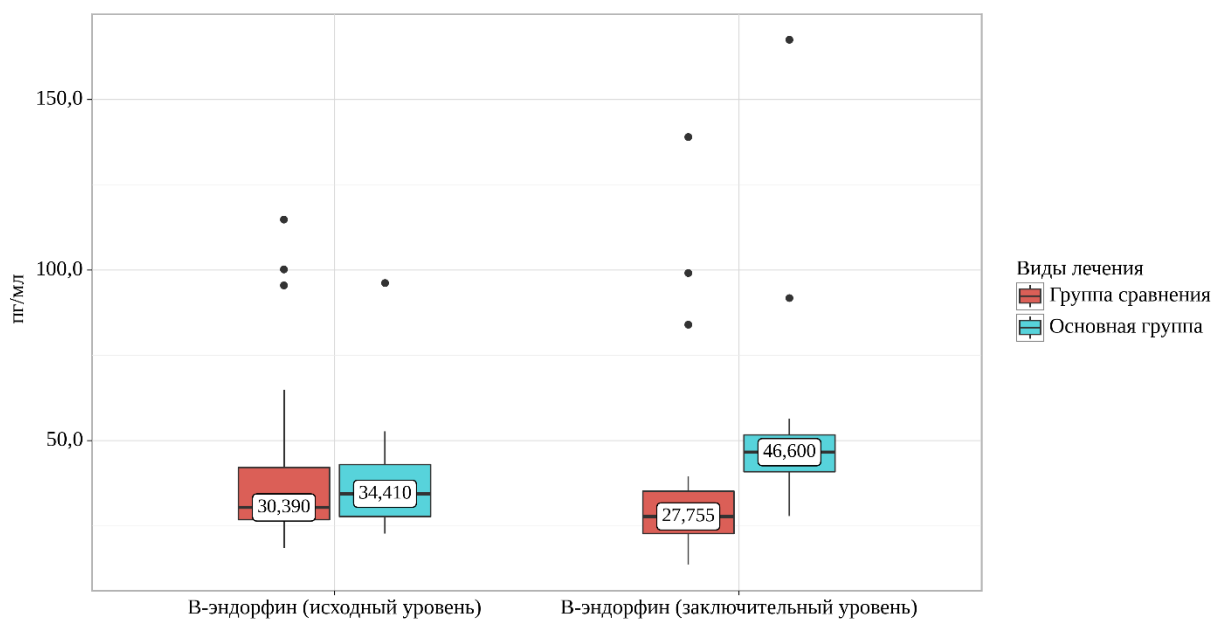


Рис. 1. Распределение сывороточного β-эндорфина у больных группы сравнения (стандартная терапия) и основной группы (стандартная терапия + ТЭС) в пг/мл. Примечание: исходный уровень – первые сутки, заключительный уровень – седьмые или восьмые сутки госпитализации

Полученные нами результаты измерения сывороточного холецистокинина у больных острым панкреатитом основной группы и группы сравнения приведены в таблице 1. Исходные различия концентрации холецистокинина между основной группой и группой сравнения были статистически не значимы ($p=0,490$). На заключительном этапе в группе сравнения наблюдали тенденцию снижения уровня, которая была недостоверной, тогда как в основной группе выявили достоверное снижение концентрации сывороточного холецистокинина.

Таблица 1

Анализ динамики уровня холецистокинина у пациентов группы сравнения ($n=20$) и основной с ТЭС-терапией ($n=20$) группы

Показатель	Этапы наблюдения				p
	Исходный		Заключительный		
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	
Холецистокинин, пг/мл (группа сравнения)	32,145	27,610 – 39,755	29,045	26,310– 33,310	0,452
Холецистокинин, пг/мл (основная группа)	36,255	29,355 – 44,822	24,530	18,312– 28,442	< 0,001*
p	0,490		0,029*		–

Примечание. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Исследование динамики уровня секретина показало, что исходные значения этого пептидного гормона в группах не различались, а Me существенно превышала средние значения этого показателя у здоровых лиц. При заключительном обследовании в группе сравнения концентрация секретина уменьшилась на 26,7% по отношению к исходным значениям, тогда как в основной группе определили более выраженное снижение уровня данного пептида – на 55,7% (табл. 2).

Таблица 2

Анализ динамики уровня секретина у пациентов группы сравнения ($n=20$) и основной с ТЭС-терапией ($n=20$) группы

Показатель	Этапы наблюдения				p
	Исходный		Заключительный		
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	
Секретин, пг/мл (группа сравнения)	60,645	27,992– 83,617	44,010	26,848– 72,435	0,430
Секретин, пг/мл (основная группа)	61,740	38,608– 94,550	27,995	17,955– 38,390	< 0,001*
p	0,745		0,028*		–

Примечание. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Секретин – пептидный гормон, вырабатываемый S-клетками слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, проксимального отдела тощей и дистального отдела тонкой кишки, оказывающий регуляторное воздействие на секрецию поджелудочной железы. S-клетки продуцируют неактивную форму полипептида, которая трансформируется в активный секретин под действием соляной кислоты желудочного сока при pH менее 4. Выработку секретина стимулируют жирные кислоты, этиловый спирт, компоненты специй, являющиеся факторами риска развития алкогольно-алиментарной формы острого панкреатита. Усиливают стимуляцию продукции секретина желчные кислоты. Выраженную гиперсекрецинемию с концентрацией секретина в плазме крови более 5000 пг/мл выявляли у лиц с островковой карциномой поджелудочной железы и обширными метастазами в печень. У пациентов с синдромом Золлингера–Эллисона уровень секретина в плазме крови натошак обычно составлял 920 пг/мл, что значительно превосходило концентрацию этого гормона у здоровых людей или большинства пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (10

пг/мл), при условии временного прекращения терапии блокаторами H₂-рецепторов или ингибиторами протонной помпы в течение нескольких дней [5].

В исследовании авторов у пациентов с острым воспалением поджелудочной железы исходный уровень секретина превышал концентрацию этого гастроинтестинального гормона в сыворотке крови у здоровых лиц в шесть раз. Проведение стандартных лечебных мероприятий позволило снизить содержание этого пептида у больных группы сравнения на четверть, тогда как дополнительное выполнение трансцеребральных электроимпульсных процедур пациентам основной группы обеспечило понижение у них уровня секретина более чем наполовину. Таким образом, увеличение содержания β-эндорфина в плазме крови больных острым панкреатитом на 35,3%, вызванное проведением транскраниальной электростимуляции, понизило у них концентрацию секретина на 55,7%, что сопоставимо с эффектами угнетения активности секретина введением синтетических опиатов и подтверждает взаимодействие эндогенного β-эндорфина с опиоидными рецепторами, через которые действовали фармакологические препараты.

Заключение. Выполнение больным острым панкреатитом физиотерапевтических процедур транскраниальной электростимуляции позволяет наряду с увеличением концентрации β-эндорфина понизить в сыворотке крови уровень гастроинтестинальных гормонов секретина и холецистокинина и более существенно уменьшить выраженность системного воспалительного ответа, чем стандартное лечение.

Список литературы

1. Медведев М.А., Рудин И.В. Роль опиоидных пептидов в регуляции секретинстимулированной секреции желчи // Бюллетень сибирской медицины. 2006. №3. С.37-42.
2. Занин С.А., Каде А.Х., Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А., Голубев В.Г., Плотникова В.В., Шаров М.А., Азаркин Е.В., Кочарян В.Э. ТЭС-терапия. Современное состояние проблемы // Современные проблемы науки и образования. 2017. №1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26133> (дата обращения: 11.09.2023).
3. Момбеков А.О., Парфенов Ю.А., Дергунов А.В., Васильчук И.М., Абдуллаев Э.И., Черкезян Д.С., Нехвядович Э.А. Содержание показателей стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем у больных в отдаленном периоде деформирующего артроза голеностопного сустава различной степени тяжести // Фундаментальные исследования. 2013. №12. С.518-521.

4. Клинические рекомендации «Острый панкреатит» (разработаны рабочей группой под руководством академика А.Ш. Ревитшвили). Утверждены Минздравом РФ в 2020 г. С.25-30.
5. Chey W. Y., Chang Ta-Min Secretin: Historical Perspective and Current Status // Pancreas. 2014. Vol. 43(2). P.162-182.