

УДК 616.37-002.2+616.89-008.44113:616.34-008

## **ХРОНИЧЕСКИЙ АЛКОГОЛЬНЫЙ ПАНКРЕАТИТ: НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАССТРОЙСТВА КИШЕЧНОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ**

**О.А. Строкова, Е.Ю. Еремина,**

ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Медицинский институт, г. Саранск

*Строкова Ольга Александровна – e-mail: strokova00@rambler.ru*

Серьезной клинической проблемой у большинства больных алкогольным хроническим панкреатитом (ХП) являются расстройства кишечного пищеварения, патогенетические механизмы которых остаются не до конца изученными. Цель. Изучить состояние кишечного пищеварения у больных хроническим алкогольным панкреатитом. Материал и методы. Состояние кишечного гидролиза изучено у 37 больных алкогольным ХП на основании исследований амилолитической активности слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК), определения активности ферментов мембранного этапа кишечного пищеварения, регуляторной функции кишечных ферментов и содержания белка в СОТК. У 30 больных изучена ультраструктура кишечного эпителия. Результаты и обсуждение. У больных алкогольным ХП наблюдалось нарушение полостного и мембранного этапов кишечного пищеварения. Последнее сочеталось с низкой белковой обеспеченностью СОТК, ослаблением регуляторной функции кишечных ферментов и поражением элементов щеточной каемки. Заключение. Развитие и прогрессирование симптомов внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных алкогольным ХП может быть обусловлено нарушением как внутрисполостного, так и мембранного этапов кишечного пищеварения.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, кишечные ферменты, пищеварение, ультраструктура.

Serious clinical problem in most patients with alcoholic chronic pancreatitis are disorders of intestinal digestion, the pathogenetic mechanisms that are not fully understood. The Aim. Examine the state of intestinal digestion in patients with chronic alcoholic pancreatitis. Materials and methods. The state of the intestinal hydrolysis was studied in 37 patients with alcoholic chronic pancreatitis based on studies amylolytic activity of small intestinal mucosa, enzyme activity of the membrane phase of intestinal digestion, the regulatory function of intestinal enzymes and protein content in the mucosa of the small intestine. In 30 patients studied ultrastructure of intestinal epithelium. Results and discussion. In patients with alcoholic chronic pancreatitis violation observed recessed and membrane stages of intestinal digestion. Last combined with low protein Security mucosa of the small intestine, the weakening of the regulatory function of intestinal enzymes and defeat elements brush border. Conclusion. The development and progression of symptoms of exocrine pancreatic insufficiency in patients with alcoholic pancreatitis is caused by a violation of the intracavitary and membrane stages of intestinal digestion.

**Key words:** chronic pancreatitis, intestinal enzymes, digestion, ultrastructure.

**Х**ронический панкреатит (ХП) — хроническое рецидивирующее заболевание поджелудочной железы (ПЖ), ведущее к развитию фиброза, внешне- и внутрисекреторной ее недостаточности [1–5].

Злоупотребление алкоголем является одной из частых причин формирования ХП [6]. Впервые связь между злоупотреблением алкоголя и развитием ХП была описана еще в 1788 г. Sawley. В настоящее время отмечается общемировая тенденция к увеличению потребления алкоголя, причем Россия в этом аспекте значительно опережает многие европейские страны.

Частота алкогольного панкреатита в структуре ХП высока и составляет 40–90%, при этом средний возраст больных заметно помолодел [1, 7]. Алкогольный ХП чаще отмечается у мужчин, систематически злоупотребляющих алкоголем (более 40 г/сут.) на протяжении длительного времени (8–12 лет) [4]. Однако ХП развивается только у 10% лиц, страдающих алкоголизмом. Факторами, усиливающими токсический эффект этанола, являются высококалорийная, богатая белком и жиром диета, курение, дефицит витаминов и микроэлементов (медь, селен) [8–9]. Повышают риск развития алкогольного панкреатита наличие анатомических особенностей ПЖ, а также мутации генов PRSS1, SPINK1 и CFTR [10–15]. У больных алкогольным ХП прослеживается четкая связь между генами фермента алкогольдегидрогеназы-3 и цитохромом P-450-2E1 [16].

Существует несколько механизмов, приводящих к развитию алкогольного ХП. Под влиянием соляной кислоты желудочного сока образование холецистокинина-панкреозимина в 12-перстной кишке возрастает в 8–10 раз. Алкоголь обуславливает активный синтез ацинарными клетками высокобелкового секрета при низкой выработке протоковыми клетками бикарбонатов. Это способствует формированию белковых преципитатов (гранул) в мелких протоках железы (ранний признак алкогольного ХП), которые в последующем кальцифицируются (из-за дефицита pancreatic stone protein), обтурируют панкреатические протоки и тем самым становятся причиной нарастающей внутрипротоковой гипертензии и проникновения активных протеолитических ферментов в окружающую протоки ткань ПЖ [17, 18].

Важным фактором патогенеза алкогольного ХП является прямое токсическое действие алкоголя и его метаболитов на ткань ПЖ, что сопровождается снижением активности фермента цитохром-С-оксидазы с последующим образованием свободных радикалов, ответственных за развитие некрозов

и воспаления, фиброза, а также жировое перерождение ткани ПЖ. Одновременно под влиянием алкоголя (этанола) нарушается синтез фосфолипидов клеточных мембран и внутриорганное кровообращение в ПЖ, развиваются ишемия, гиперкоагуляционный синдром и депрессия фибринолитической активности крови.

Серьезной клинической проблемой у большинства больных алкогольным ХП является синдром внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВСНПЖ). Развитие внешнесекреторной недостаточности при алкогольном ХП связано, прежде всего, с уменьшением массы функционирующей экзокринной паренхимы в результате ее атрофии или фиброза, а также с нарушением оттока панкреатического секрета в 12-перстную кишку. Обуславливают ее развитие и нарушения активации панкреатических ферментов в кишечнике вследствие закисления дуоденального содержимого, нарушения моторики 12-перстной кишки, синдрома избыточного бактериального роста и др.

Основными клиническими проявлениями ВСНПЖ являются: диспепсические расстройства, нарушения стула (диарея, запоры, неустойчивый стул), нутритивного статуса и др. Важным диагностическим признаком ВСНПЖ является изменение характера стула, обозначаемое термином «панкреатическая стеаторея» и обусловленное снижением секреции липазы. Отмечается полифекалия, кал становится кашицеобразным, зловонным, сероватого цвета с жирным блеском («сальный» кал) и наличием непереваренной пищи [18].

Несмотря на несомненные успехи в изучении алкогольного ХП, некоторые аспекты остаются нерешенными. К примеру, результаты некоторых исследований не отражают прогрессирование недостаточности ПЖ и даже указывают на небольшое улучшение ее функции с течением времени при полном отказе от алкоголя. И наоборот, имеются данные, свидетельствующие о прогрессирующем ухудшении функции ПЖ у данных больных при полной абстиненции. Такая вариабельность клинических проявлений ВСНПЖ у больных алкогольным ХП, безусловно, требует уточнения патогенетических механизмов расстройства кишечного пищеварения у данной категории больных.

**Цель исследования:** изучить состояние кишечного пищеварения у больных хроническим алкогольным панкреатитом.

#### **Материал и методы**

Нами были обследованы 37 больных алкогольным ХП, проходивших обследование и лечение в медицинских

учреждениях города Саранска и подписавших информированное согласие на включение в исследование. Средний возраст составил  $36,2 \pm 1,8$  года. Длительность течения ХП у обследованной категории больных, согласно данным анамнеза, составляла от 2 до 12 лет (в среднем 5,3 года). Контрольную группу составили 14 практически здоровых лиц из числа добровольцев в возрасте от 18 до 38 лет. Пациенты с язвенной болезнью, постинфекционным энтеритом, целиакией, воспалительными заболеваниями кишечника в исследование не включались. Для выявления количества потребляемого больными алкоголя использовался опросник «AUDIT-C», для определения алкогольной зависимости – «SADD».

Минимальная продолжительность употребления алкоголя к моменту появления первых клинических симптомов составила 2 года, максимальная – 24 года, средняя – 10 лет. Употреблялись различные виды алкогольных напитков, но преобладали водка (43%) и крепленое вино (27%). Максимальная суточная доза составила 1,3 л. Средний возраст больных к моменту появления первых симптомов панкреатита составил  $33,1 \pm 1,4$  года.

Для верификации диагноза ХП использовались общеклинические методы исследования с выяснением жалоб, характеризующих состояние пищеварительных органов; детальное изучение анамнеза; объективные основные и дополнительные исследования. Особое внимание уделялось выявлению у больных симптомов ВСНПЖ. Всем больным проводилось копрологическое исследование, определение эластазы 1 в кале, ультразвуковое исследование поджелудочной железы, печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей и эндоскопическое исследование пищевода, желудка и 12-перстной кишки. У части больных ( $n=5$ ) для уточнения диагноза проводились компьютерная томография (КТ) поджелудочной железы, мультиспиральная КТ и КТ с контрастированием.

Состояние кишечного гидролиза изучено на основании исследований амилолитической активности слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) – активности полостной или панкреатической  $\alpha$ -амилазы и ее адсорбированных на слизистой оболочке тонкой кишки фракций, а также определения активности собственно кишечных ферментов, осуществляющих мембранный гидролиз нутриентов: дисахаридаз ( $\gamma$ -амилазы, сахаразы, мальтазы); щелочной фосфатазы, аланинаминопептидазы и дипептидаз (глициллейциндипептидазы; глицилвалиндипептидазы, глицилфенилаланиндипептидазы), в гомогенате СОТК. Регуляторные свойства кишечных ферментов изучены на примере изменения активности щелочной фосфатазы в присутствии конкурентного ингибитора трибутирина. Содержание белка в гомогенате СОТК определялось методом О.Н. Lowry. Эти исследования были проведены в лаборатории физиологии питания Института физиологии им. И.П. Павлова РАН в Санкт-Петербурге, под руководством профессора Н.М. Тимофеевой, по методикам, разработанным сотрудниками лаборатории. Исследование биоптатов СОТК проведено у 30 больных алкогольным ХП методами световой и электронной микроскопии в лаборатории Мордовского государственного университета. Статистическая обработка материала проведена с использованием Microsoft Excel. Данные в таблицах представлены в виде средней арифметической  $\pm$  стандарт-

ная ошибка. Достоверность различий рассчитывали с применением t-критерия Стьюдента и критерия соответствия  $\chi^2$ -квадрат. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Согласно полученным результатам клинического обследования, у 64,9% обследованных пациентов наряду с болевым абдоминальным синдромом различной степени выраженности выявлялись признаки ВСНПЖ (табл. 1). Характерным был неустойчивый стул с преобладанием диареи (от 3 до 6 раз/сут.), которая сочеталась с метеоризмом и урчанием в животе, особенно выраженными во второй половине дня. Свойственными также были похудание и трофические расстройства.

Согласно результатам наших исследований [19], клинические признаки нарушенного кишечного пищеварения при алкогольном ХП обусловлены нарушением не только полостного, но и мембранного этапа кишечного пищеварения. У больных алкогольным ХП отмечено снижение амилолитической активности в зоне мембранного пищеварения, происходившее как за счет связанной с кишечной мембраной  $\gamma$ -амилазы, так и за счет уменьшения активности суммы адсорбированных фракций панкреатической  $\alpha$ -амилазы (таблица 2).

**ТАБЛИЦА 1.**

*Распространенность основных клинических симптомов у больных алкогольным ХП (в % от числа обследованных в каждой группе)*

Клинические симптомы	Больные алкогольным ХП (n=37)	
	абс.	%
Диарея	19	51,4
Запоры	11	29,8
Неустойчивый стул	17	46
Метеоризм	21	56,8
Похудание	22	59,5
Чувство тяжести в надчревной области	23	62,2
Трофические расстройства	25	64,9
Полигиповитаминозы	9	24
Слабость, утомляемость	25	67,6
Светлый «жирный» кал	20	54

Нарушения мембранных гидролитических процессов характеризовались и уменьшением активности мембраносвязанных кишечных ферментов (сахаразы, мальтазы,  $\gamma$ -амилазы), щелочной фосфатазы, аланинаминопептидазы и мембраноцитозольных дипептидаз (глицилвалиндипептидазы, глицилфенилаланиндипептидазы, глициллейциндипептидазы) в СОТК, а также изменением регуляторных свойств кишечных ферментов (изучены на примере изменения активности щелочной фосфатазы в присутствии ее конкурентного ингибитора). Последние свидетельствовали о нарушении адаптации ферментативных реакций тонкой кишки в условиях естественного полисубстратного пищеварения.

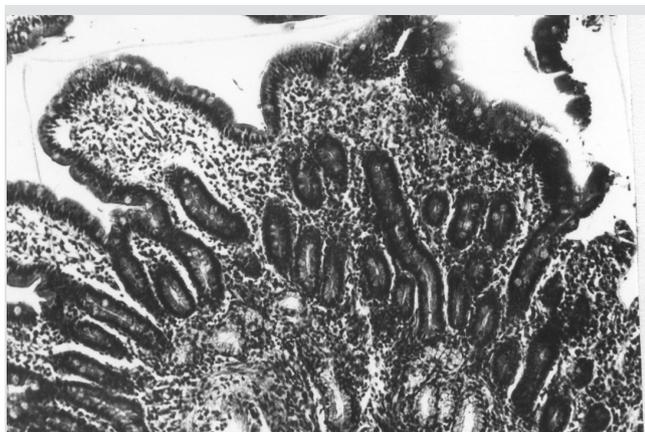
Активность глицилвалиндипептидазы снижалась на 43,8% ( $p < 0,05$ ), глицилфенилаланиндипептидазы – на 30,4% ( $p < 0,05$ ), глициллейциндипептидазы – на 52,2% ( $p < 0,001$ ), аланинаминопептидазы – на 56,3% ( $p < 0,001$ ), мальтазы – на 40,5% ( $p < 0,05$ ), сахаразы – на 46,9% ( $p < 0,05$ ), щелочной фосфатазы – на 28% ( $p < 0,05$ ).

**ТАБЛИЦА 2.**

**Показатели амилитической активности (мкг/мин/г) тонкой кишки у больных алкогольным ХП**

Показатели	Контрольная группа (n=14)	Больные алкогольным ХП (n=37)
Полостная α-амилаза (С)	15,4 ± 1,8	7,0 ± 0,4*
Легкодесорбируемая фракция α-амилазы (Д1)	12,3 ± 2,0	9,2 ± 0,6
Среднедесорбируемая фракция α-амилазы (Д2)	11,4 ± 1,3	5,9 ± 0,4
Труднодесорбируемая фракция α-амилазы (Д3)	9,3 ± 1,6	3,4 ± 0,3*
Мембраносвязанная γ-амилаза (Г)	14,8 ± 1,9	3,6 ± 0,4*
Сумма десорбируемых фракций α-амилазы (ΣД)	32,6 ± 2,5	18,6 ± 1,1*
Амилитическая активность в зоне мембранного пищеварения (ΣД+Г)	55,8 ± 3,6	22,1 ± 1,6*
Адсорбционные свойства СОТК (ΣД/С)	2,4 ± 0,7	1,6 ± 0,3
Отношение активности общего мембранного пищеварения к полостному ((ΣД + Г)/С)	3,8 ± 0,9	3,6 ± 0,9
Отношение собственно мембранного пищеварения к полостному (Г/С)	1,0 ± 0,3	0,4 ± 0,1
Общая амилитическая активность СОТК (ΣД+Г+С)	68,7 ± 4,1	30,3 ± 2,8*

**Примечание:** \* – достоверно ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой.



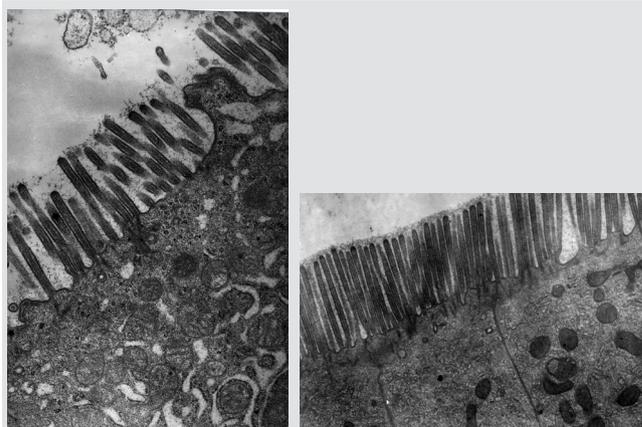
**РИС. 1.**  
**Структура СОТК у больного алкогольным ХП: признаки еюнита с атрофией ×100. Окраска гематоксилин-эозином.**

Нарушению ферментсинтетических процессов в тонкой кишке и усугублению уже имеющихся ферментопатий способствовало и низкое содержание белка в СОТК, ответственное за ослабление резистентности слизистой оболочки и нарушение ее регенерации [19].

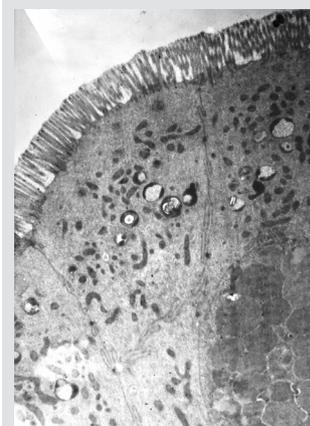
Выявленные нарушения мембранных гидролитических процессов у больных алкогольным ХП сочетались с патоморфологическими изменениями структуры СОТК, которые характеризовались в 46% признаками хронического еюнита и еюнита с элементами атрофии в 54% (рис. 1).

Ультраструктурные изменения кишечного эпителия ворсинок (на уровне средней, функционально активной части) заключались в очаговом или распространенном истончении гликокаликса (вплоть до его полного исчезновения), деформации, фрагментации, разрежении кишечных микроворсинок, появлении на апикальной поверхности энтероцитов цитоплазматических выростов при одновременном уменьшении числа микроворсинок, нарушении координации пролиферации и дифференцировки энтероцитов с появлением в них ранних инволютивных признаков (рис. 2А, Б).

Выявлялись изменения и внутриклеточных структур энтероцитов. Как в зрелых, так и в «молодых», функционально незрелых энтероцитах наблюдалось уменьшение количества и деструкция крист митохондрий, расширение и фрагментация цистерн шероховатого эндоплазматического ретикулула, значительное число миелоноподобных структур и аутофагосом (рис. 3), свидетельствующих об интенсивности внутриклеточного катаболизма.



**А** **РИС. 2.**  
**Ультраструктура эпителия СОТК у больного алкогольным ХП:**  
**А** – уменьшение числа микроворсинок, цитоплазматические выросты на апикальной поверхности энтероцита, истончение гликокаликса, нарушение структуры митохондрий ×18000; **Б** – узкие длинные микроворсинки энтероцитов ×25000. Окраска гематоксилин – эозином.



**РИС. 3.**  
**Аутофагосомы и миелоноподобные структуры в цитоплазме энтероцитов у больного алкогольным ХП ×11000.**

### Выводы

Прогрессирование симптомов внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных алкогольным ХП (даже при полном отказе от алкоголя) может быть обусловлено нарушением как внутриполостного, так и мембранного этапов кишечного пищеварения. Последнее характеризуется снижением амилитической активности в зоне мембранного пищеварения и активности собственно кишечных ферментов, осуществляющих мембранный гидролиз нутриентов (γ-амилазы, сахаразы, мальтазы), аланинаминопептидазы, мембраноцитозольных дипептидаз, сочетаясь с низкой белковой обеспеченностью слизистой оболочки тонкой кишки. Отмечаемые изменения показателей мембранного этапа кишечного пищеварения у больных хроническим алкогольным панкреатитом обусловлены поражением элементов щеточной каемки.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шифрин О.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (проект). Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 2013. № 1. С. 66-87.

*Ivashkin V.T., Mayev I.V., Shifrin O.S. i dr. Rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskogo pankreatita (proyekt). Ross. zhurn. gastroenterol., gepatol. i koloproktol. 2013. № 1. S. 66-87.*

2. Frulloni L., Falconi M., Gabbriellini A. et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. Dig. Liver. Dis. 2010. V.42. Suppl.6. P. 381-406.

3. Bornman P.C., Botha J.F., Ramos J.M. et al. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. S. Afr. Med. J. 2010. V.100. № 12. Pt 2. P. 847-860.

4. Губергриц Н.Б., Загоренко Ю.А. Хронический алкогольный панкреатит. Газета «Новости медицины и фармации». Гастроэнтерология. 2007. № 226 / <http://www.mif-ua.com/archive/article/3977/>.

*Gubergripts N.B., Zagorenko Yu.A. Khronicheskiy alkogol'nyy pankreatit. Gazeta «Novosti meditsiny i farmatsii». Gastroenterologiya. 2007. № 226/http://www.mif-ua.com/archive/article/3977/.*

5. Beger H.G., Matsuno S., Cameron J.L. Diseases of the Pancreas. Berlin: Springer Heidelberg, New York. 2008. 949 p.

6. Yamaguchi K. How to define patients at high risk for pancreatic cancer. Pancreatology. 2011. V.11. Suppl. 2. P. 3-6.

7. Косюра С.Д., Ильченко Л.Ю., Сторожаков Г.И. и др. Хронический алкогольный панкреатит: вопросы диагностики и лечения. Consilium Medicum. 2012. № 2. С. 31-35.

*Kosyura S.D., Il'chenko L.Yu., Storozhakov G.I. i dr. Khronicheskiy alkogol'nyy pankreatit: voprosy diagnostiki i lecheniya. Consilium Medicum. 2012. № 2. S. 31-35.*

8. Cote G.A., Yadav D., Slivka A. et al. Alcohol and Smoking as Risk Factors in an Epidemiology Study of Patients with Chronic Pancreatitis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2011. V. 9. Suppl. 3. P. 266-273.

9. Балуква Е.В., Успенский Ю.П. Клинические возможности повышения эффективности терапии хронического панкреатита. Русский медицинский журнал. 2013. № 13. С. 1018-1023.

*Balukova Ye.V., Uspenskiy Yu.P. Klinicheskiye vozmozhnosti povysheniya effektivnosti terapii khronicheskogo pankreatita. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2013. № 13. S. 1018-1023.*

10. Nitsche C., Simon P., Weiss F.U. Environmental risk factors for chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Dig Dis. 2011. V. 29. Suppl. 2. P. 235-242.

11. Lugea A., Gong J., Nguyen J. et al. Cholinergic mediation of alcohol-induced experimental pancreatitis. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2010. V. 34. Suppl. 10. P. 1768-1781.

12. Gasiorowska A., Talar-Wojnarowska R., Czupryniak L. et al. The prevalence of Cationic Trypsinogen (PRSS1) and Serine Protease Inhibitor, Kazal Type 1 (SPINK1) Gene Mutations in Polish Patients with alcoholic and Idiopathic Chronic Pancreatitis. Dig. Dis. Sci. 2011. V. 56. P. 894-901.

13. Drenth J.P.H., Te Morsche R., Jansen J.B. Mutations in serine protease inhibitor kazal type-1 are strong by associated with chronic pancreatitis. Gut. 2002. V. 50. P. 687-692.

14. Pezzilli R., Morselli-Labate A.M., Mantovani V. et al. Mutations of the CFTR-gene in pancreatic disease. Pancreas. 2003. V. 27. Suppl. 4. P. 332-336.

15. Casals T., Aparisi L., Martinez-Costa C. et al. Different CFTR mutational spectrum in alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis. Pancreas. 2004. V. 28. P. 374-379.

16. Rosendahl J., Bodeker H., Mossner J. et al. Hereditary chronic pancreatitis. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2007. V. 2. P. 1-10.

17. Lucrezio L., Bassi M., Migliori M., et al. Alcoholic pancreatitis: new pathogenetic insights. Minerva Med. 2008. V. 99. Suppl. 4. P. 391-398.

18. Костюкевич О.И. Хронический панкреатит: от патогенеза к терапии. Русский медицинский журнал. 2009. Т.17. № 19. С. 1283 /<http://www.rmj.ru/>

*Kostyukevich O.I. Khronicheskiy pankreatit: ot patogeneza k terapii. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2009. T. 17. № 19. S. 1283 /http://www.rmj.ru/*

19. Еремина Е.Ю., Строкова О.А. Состояние кишечного пищеварения у больных хроническим панкреатитом. Lambert Academic Publishing, 2012. 100 с.

*Yeremina Ye.Yu., Strokova O.A. Sostoyaniye kishchnogo pishchevareniya u bol'nykh khronicheskim pankreatitom. Lambert Academic Publishing. 2012. 100 s.*