

УДК 616.37-002-036.12:616.341

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТОНКОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

**Е.Ю. Еремина**, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, директор гастроэнтерологического центра, ГОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»,  
**О.А. Строкова**, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ГОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск

Проведено исследование по изучению морфофункционального состояния тонкой кишки у больных хроническим панкреатитом. Угнетение ферментативной активности слизистой оболочки тонкой кишки у больных хроническим панкреатитом отмечалось уже на ранних этапах болезни, прогрессируя с увеличением длительности заболевания. Структурную основу энтеральной недостаточности при хроническом панкреатите представляли в 66,7% изменения слизистой оболочки тонкой кишки по типу хронического еюнита и еюнита с элементами атрофии – в 33,3%. Выраженность ферментативных расстройств тонкой кишки у больных хроническим панкреатитом коррелировала с поражением элементов щеточной каемки. Нарушение структуры щеточной каемки обуславливало снижение сорбции ферментов, участвующих в мембранном гидролизе, нарушение их транслокации на наружную поверхность щеточной каймы, ведущее к нарушению гидролиза пищевых веществ.

The research of studying of morphological-dynamic state of small intestine of the patients with chronic pancreatitis. The oppression of fermentative activity of mucous tunic's small intestine of the patients with chronic pancreatitis was noted on the early stages of the disease with the following progress according to its duration. Structure basis of enteral insufficiency was presented in 66,7% of cases by modifications of mucous tunic's small intestine as jejunitis and in 33,3% as jejunitis with elements of atrophy. The intensity of fermentative disorders of small intestine of the patients with chronic pancreatitis was correlated with affection of brush border's elements. The brush border's structure's breach was determined by lowering of sorption of enzymes, which were responsible for membranous hydrolysis, and by changes of its translocation to the external surface of brush border, leading to disorders of food substances' hydrolysis.

На сегодняшний день в литературе широко освещены вопросы, касающиеся изучения и коррекции внешне-секреторной недостаточности поджелудочной железы [4], и крайне скудно представлены сведения о морфофункциональном состоянии тонкого кишечника при данной патологии. Актуальность проблемы хронического панкреатита (ХП) заявляет о себе, уже исходя из данных эпидемиологического анализа. В первую очередь это связано с высоким представительством данной патологии в структуре заболеваний органов пищеварения [1].

Вовлечение тонкой кишки в патологический процесс при ХП обусловлено тесной анатомической и функциональной связью поджелудочной железы и кишечника, системой нейрорегуляторной и гормональной регуляции и является во многом алиментарно опосредованным [3]. Зачастую назначение ферментных препаратов при ХП не позволяет полностью скорректировать нарушенную пищеварительную функцию и добиться нормализации массы тела. Тем не менее детальное исследование активности ферментов разных этапов кишечного пищеварения (как полостного, так и мембранного) в совокупности с изучением ультраструктуры слизистой оболочки тонкой кишки при ХП не проводилось.

**Цель исследования.** Изучение у больных ХП морфофункционального состояния тонкой кишки.

**Материал и методы исследования.** В работе использованы материалы, полученные при исследовании 106 боль-

ных ХП в возрасте 20-64 лет. Контрольную группу составили 14 практически здоровых людей, не имеющих патологии со стороны поджелудочной железы, желудка, кишечника, двенадцатиперстной кишки и билиарного тракта в возрасте 18-38 лет. Диагноз ХП был выставлен на основании клинико-аналитических данных и подтвержден результатами лабораторных и инструментальных методов исследования (УЗИ поджелудочной железы, ЭФГДС, компьютерная томография органов брюшной полости). Исследование биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки методами световой и электронной микроскопии проведено у 62 больных ХП.

Состояние амилолитической активности слизистой оболочки тонкой кишки оценивали исходя из определения общей амилолитической активности и ее фракций. Состояние мембранного этапа кишечного пищеварения характеризовала активность кишечных ферментов – мальтазы, сахаразы, щелочной фосфатазы, глицил-валиндипептидазы, глицил-L-лейциндипептидазы, глицил-фенилаланиндипептидазы, аланинаминопептидазы в биоптате слизистой оболочке тонкой кишки больных ХП, взятом при проведении диагностического эндоскопического исследования двенадцатиперстной кишки. Помимо этого, изучалось содержание белка в слизистой оболочке тонкой кишки методом Lowry O.H.

**Результаты исследования.** При статистическом анализе показателей амилолитической активности слизистой

оболочки тонкой кишки у больных ХП отмечалось ощутимое угнетение ее показателей, по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ) (таблица).

**Таблица. Показатели амилолитической активности (мкг/мин./г) фракций СОТК у больных хроническим панкреатитом**

Показатели	Контрольная группа (n=14)	Больные хроническим панкреатитом (n=106)
С	15,4±1,8	8,3±1,1*
Д1	12,3±2,0	9,0±1,3*
Д2	11,4±1,3	7,4±0,8*
Д3	9,3±1,6	4,1±0,5*
Г	14,8±1,9	7,4±1,0*
ΣД	32,6±2,5	20,1±1,5*
ΣД+Г	55,8±3,6	29,3±2,1*
ΣД/С	2,4±0,7	1,9±0,8*
(ΣД+Г)/С	3,8±0,9	3,0±1,0*
Г/С	1,0±0,3	0,85±0,2*
ΣД+Г+С	68,7±4,1	39,4±3,1*

**Примечания:** 1. С – активность полостной α-амилазы, Д1 – легкодесорбируемая фракция, Д2 – среднедесорбируемая фракция, Д3 – труднодесорбируемая фракция, Г – активность γ-амилазы, ΣД – сумма активности десорбируемых фракций, ΣД + Г – амилолитическая активность в зоне мембранного пищеварения, ΣД/С – адсорбционные свойства СОТК, (ΣД + Г)/С – отношение активности общего мембранного пищеварения к полостному, Г/С – отношение собственно мембранного пищеварения к полостному, ΣД + Г + С – общая амилолитическая активность СОТК; 2. \* - достоверно по сравнению с контролем.

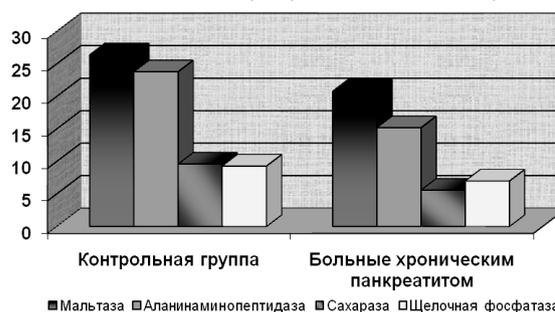
Согласно полученным нами данным у пациентов ХП активность полостной α-амилазы (С-фракция) была в 1,9 раза меньше, чем в контрольной группе (соответственно 15,4±1,8 и 8,3±1,1 мкг/мин./г). Активность адсорбированных фракций амилазы была ниже по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ) и снижалась преимущественно за счет средне- и труднодесорбируемых ее фракций Д2 и Д3 ( $p < 0,05$ ). Изменения мембранно-связанной γ-амилазы выражались в угнетении ее активности на 50%. Сумма активности десорбируемых фракций амилазы (ΣД) была ниже на 38,3% в группе больных ХП, по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Аналогично низкие показатели отмечались при изучении соотношений «ΣД/С» ( $p < 0,05$ ), «(ΣД + Г)/С» ( $p < 0,05$ ) и «Г/С» ( $p < 0,05$ ). Амилолитическая активность СОТК в зоне мембранного пищеварения у больных ХП была снижена на 47,5%, а общая амилолитическая активность СОТК – на 42,6%, что является достоверным по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Низкая активность адсорбированных фракций амилазы, собственно кишечной γ-амилазы в сочетании с низкими показателями соотношений «ΣД/С», «(ΣД + Г)/С» и «Г/С» характеризовала существенное нарушение мембранных гидролитических процессов у обследованных нами больных.

Изучение активности кишечных ферментов в гомогенате СОТК позволило установить, что функциональные нарушения кишечного пищеварения отмечались у 69,8% больных ХП, из них у 51% наблюдалось снижение активности

трех и более кишечных ферментов. По мере увеличения длительности заболевания число больных ХП с функциональными нарушениями кишечного пищеварения возрастало до 89%.

У обследованных нами больных активность аланинаминопептидазы в гомогенате СОТК снижалась на 36,1% относительно контрольных значений ( $p < 0,05$ ). Активность ферментов, осуществляющих гидролиз дипептидов, изменялась в меньшей степени. Из трех дипептидаз достоверно сниженной ( $p < 0,05$ ), по сравнению с контролем, оказалась лишь глицил-лейцилдипептидазная активность, обладающая широкой субстратной специфичностью [2]. Ее активность, по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), была ниже на 17,6%. Обеспеченность белком, которая (при норме 117,4±10,6 г/л) у больных хроническим панкреатитом была меньше на 54,5%.

У больных ХП наблюдалось снижение, по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ), активности ферментов, участвующих в мембранном гидролизе нутриентов: мальтазы – на 21,2%, сахаразы – на 41,7%, щелочной фосфатазы – на 24,7% (рис.).



**Рис. Активность ферментов мембранного пищеварения (мкмоль/мин./г белка) в гомогенате слизистой оболочки тонкой кишки у больных хроническим панкреатитом.**

Если у больных с длительностью ХП менее 5 лет отмечались минимальные отклонения от контрольных значений в отношении кишечных ферментов, то с увеличением его давности (свыше 5 лет) изменения имели выраженный характер. В частности, активность аланинаминопептидазы снижалась на 56,7%, глицил-валиндипептидазы – на 39,5%, глицил-фенилаланиндипептидазы – на 23,6%, глицил-L-лейцилдипептидазы – на 28,7%, мальтазы – на 47%, сахаразы – на 51%, щелочной фосфатазы – на 43%, а также белка в слизистой оболочке тонкой кишки – на 59,7% ( $p < 0,05$ ).

О нарушении функционального состояния тонкой кишки у больных ХП свидетельствовало повышение ингибирующего эффекта трибутирина, наблюдаемое при минимальных отклонениях ферментативной активности и отсутствии светомикроскопических изменений СОТК. Выявленное ослабление регуляторных свойств щелочной фосфатазы, которая является собственно кишечным ферментом, означает снижение способности тонкой кишки поддерживать постоянство своих функций и структуры при изменении уровня функциональной нагрузки на пищеварительные органы [2].

Обнаруженные патоморфологические изменения СОТК при ХП (n=42) в 66,7% случаев характеризовались признаками хронического еюнита и еюнита с элементами атрофии – у 14 больных (33,3%).

Методом электронной микроскопии СОТК были выявлены ультраструктурные изменения, заключающиеся в разрежении, истончении, фрагментации, распаде микроворсинок, исчезновении гликокаликса, отслойке апикальной мембраны, появлении на апикальной поверхности цитоплазматических выростов при одновременном уменьшении числа микроворсинок, нарушении координации пролиферации и дифференцировки энтероцитов. При электронномикроскопическом исследовании биоптатов СОТК на уровне средней части ворсинок без признаков атрофии найдены очаговые изменения в виде умеренного расширения и фрагментации профилей эндоплазматической сети, набухания митохондрий. В цитоплазме энтероцитов – значительное число аутофагосом и значительное количество мультивезикулярных телец в апикальной ее части. При атрофии СОТК эпителий ворсинок был представлен в основном «молодыми», дистрофически измененными и фрагментированными профилями энтероцитами, нарушена упорядоченность расположения микроворсинок, отмечается их разрежение, деформация, фрагментация и везикуляция, гликокаликс истончен. Изменения митохондрий характеризовались различием их формы, набуханием и (или) просветлением матрикса с частичным или полным лизисом крист, в ряде случаев - их вакуолизацией и разрывом мембраны митохондрий. Межклеточные контакты были ослаблены. Появление расширенных межклеточных щелей, заполненных гомогенным умеренно электронно-плотным веществом, свидетельствовало об увеличении парацеллюлярного транспорта, направленного на восполнение нарушенных транспортных процессов у больных, имеющих клинические признаки энтеральной недостаточности. Структура щеточной каемки у

большинства больных хроническим панкреатитом была изменена. Как правило, изменения в зоне щеточной каемки наблюдались при наличии атрофических изменений в СОТК.

#### Выводы

Угнетение ферментативной активности слизистой оболочки тонкой кишки у больных ХП отмечалось уже на ранних этапах болезни, прогрессируя с увеличением длительности заболевания. В частности, о нарушении мембранных гидролитических процессов при хроническом панкреатите свидетельствовало снижение амилолитической активности тонкой кишки в зоне мембранного пищеварения, которое происходило как за счет связанной с кишечной мембранной  $\gamma$ -амилазы, так и за счет уменьшения активности суммы адсорбированных фракций  $\alpha$ -амилазы и гидролитических кишечных ферментов, осуществляющих мембранный гидролиз. Структурную основу энтеральной недостаточности при хроническом панкреатите представляли в 66,7% изменения СОТК по типу хронического еюнита и еюнита с элементами атрофии – в 33,3%. Выраженность ферментативных расстройств тонкой кишки у больных хроническим панкреатитом коррелировала с поражением элементов щеточной каемки. Нарушение структуры щеточной каемки обуславливало снижение сорбции ферментов, участвующих в мембранном гидролизе, нарушение их транслокации на наружную поверхность щеточной каймы, ведущее к нарушению гидролиза пищевых веществ.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный доклад о состоянии здоровья населения РФ в 2003 году // Здравоохранение Российской Федерации. – 2005. – № 4. – С. 18–21.
2. Еремина Е.Ю. Состояние тонкой кишки при гастродуоденальной патологии: Дисс. ... д-ра мед. наук. – Саранск, 1996. – 355 с.
3. Еремина Е.Ю., Ткаченко Е.И. Системные проявления болезней органов пищеварения. – Саранск, 2003. – 200 с.
4. Шептулин А.А. Современные принципы диагностики и ферментной терапии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы // Клиническая медицина. – 2006. – № 8. – С. 11–14.