

УДК: 616.37-085.33.015.4.035

Еластаза-1 як «золотий стандарт» діагностики зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози

В.А. Гдаль

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

Ключові слова: еластаза-1, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози (ЗНПЗ), хронічний панкреатит (ХП)

Своєчасна діагностика захворювань підшлункової залози (ПЗ), і особливо її зовнішньосекреторної недостатності, на початку захворювання, традиційно вважається важкою задачею.

Методи дослідження ПЗ поділяються на дві основні групи: методи візуалізації, коли оцінюють структуру органу, і вивчення функції ПЗ. Такі методи візуалізації як УЗД [27], ендоскопічне УЗД, комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія ПЗ, створені в останні десятиріччя й широко використовуються в клінічній практиці. Вони значно полегшили діагностику гострого і хронічного панкреатиту, пухлин та інших захворювань ПЗ. В той же час способи оцінки зовнішньосекреторної недостатності ПЗ залишилися практично незмінними. Численні методи функціональної діагностики ПЗ свідчать про їх низьку чутливість і специфічність, або про недоступність для практичної медицини. Так, використання секретин-панкреазимінового (секретин-церулеїнового) тесту, який вважається „золотим стандартом” у діагностиці ЗНПЗ [14, 17, 20, 28], протипоказано у зв'язку з дуже сильною стимуляцією екзокринної функції ПЗ [3, 6, 11, 16], що в умовах протеазно-інгібіторного дисбалансу може спровокувати поглиблення автолізу та „відхилення” рівня ферментів у кров [2, 16, 26]. До того ж при використанні секретину та панкреозиміну можливі алергічні реакції [1, 13].

Метод практично не застосовується в клініці через свою інвазивність і необхідність рентгенологічного контролю за місцем знаходження канюлі зонду, відсутність міжнародної стандартизації та незручність для пацієнтів і персоналу, а також високу вартість дослідження [4, 6, 9, 14, 15, 18, 23, 24].

Спроби розробити непрямі тести для

заміни прямого секретин-панкреозимінового тесту багато років не давали

позитивних результатів, оскільки вони недостатньо чітко характеризують початкові стадії ЗНПЗ при різних захворюваннях. Аналіз показав, що ні визначення хімотрипсину в калі, ні флюоресциноділауриловий (PLT-test) тест, ні NBT-РАВА(N – бензил - тирозил – р – амінобензойно – кислотний) – тест при легкій формі хронічного панкреатиту (ХП) і навіть середньому ступені важкості, як і при інших захворюваннях, не володіють високою специфічністю і чутливістю (не більше 50%) [10, 16, 19].

В останні роки в західних країнах широко практичне застосування отримав імуноферментний метод визначення еластази-1 в калі, який свідчить про порушення екзокринної функції ПЗ. Перевагою його є простота і відносна дешевизна методу [5, 11, 12, 13, 15, 17, 29]. Метою визначення активності інтрадуоденальної ліпази також застосовується неінвазивний ¹³C-ТДТ [8, 12, 13, 15].

Матеріал і методи обстеження

Всього обстежено 156 хворих і у 20 осіб контрольної групи було проведено порівняльне вивчення ЗНПЗ за допомогою визначення фекальної еластази-1, як маркера ЗНПЗ [4, 21, 29].

Із 156 хворих, у 82 діагностовано ХП (чоловіків – 46, жінок – 36 віком від 28 до 65 років; середній вік – 41 рік) у 23 – з клінічними ознаками ЗНПЗ внаслідок інших захворювань. Також було обстежено 3 дітей із кістозним фіброзом (муковісцидозом), 5 хворих з пухлинами ПЗ, 6 – після операції на ПЗ, 9 – після оперативного втручання на шлунку (субтотальна резекція по Більроту-1 чи Більроту-2, стовбурова ваготомія з піло-

ропластикою).

Крім того, було обстежено 51 пацієнт з цукровим діабетом 1-го і 2-го типів різного ступеню важкості. В якості контрольної групи обстежено 20 практично здорових осіб віком від 16 до 32 років.

Діагноз ХП встановлювали на основі анамнезу, характерної клінічної картини (рецидивуючий больовий синдром з ірадіацією в спину чи ліве під掖ер'я, синдромом мальабсорбції різного ступеню виразності), даних копрологічного та інструментального дослідження – УЗД, КТ [6, 7, 27]. Основними причинами захворювання були зловживання алкоголем у 50-ти пацієнтів, біліарна патологія у 32-х. У 52-х хворих в анамнезі мали місце атаки ГП різного ступеня виразності, з приводу чого вони лікувалися в стаціонарних умовах.

В залежності від важкості ХП і ступеня виразності ЗНПЗ хворих і були розділені на 3 групи: 1 група (28 хворих) – з легким ступенем ЗНПЗ; 2 група (36 хворих) – і з ЗНПЗ середнього ступеня важкості; 3 група (18 хворих) – з тяжкою формою ХП і ЗНПЗ. У кожного пацієнта визначали рівень фекальної еластази-1 за допомогою імуноферментного аналізу “ELISA” з використанням двох моноклональних антитіл до людської еластази (Schebo-Tech, Gissen, Germany). Відповідно до міжнародних стандартизованих показників, нормальним рівнем еластази-1 в калі вважали рівень 200 мкг/г і більше, рівень 100-200 мкг/г свідчить про легкий, 50-100 мкг/г – про середній і менше, ніж 50 мкг/г – про тяжкий ступінь зовнішньосекреторної недостатності [5, 11, 12, 13, 17, 21, 29].

Результати та їх обговорення

Як видно з даних табл. 1, у всіх обсте-

Рівень еластази-1 в різних клінічних групах

№ п/п	Діагноз	Кількість хворих	Середній рівень еластази-1
1	Хронічний панкреатит	82	
2	- легка форма	28	176±26
3	- середн. ступінь важкості	36	94±22
4	- важка форма	18	48±12
5	ЗНПЗ без ХП	23	
6	- муковісцидоз	3	76±12
7	- пухлини ПЗ	5	108±13
8	- стан після операцій на ПЗ	6	64±12
9	- стан після операцій на шлунку	9	129±36
10	- Цукровий діабет	51	
11	- 1-го типу	18	112±14
12	- 2-го типу	33	102±12
13	Контрольна група	20	264±32

жених контрольної групи рівень еластази-1 виявився вище 200 мкг/г (в середньому 264±32 мкг/г), що відповідає міжнародним стандартизованим показникам норми. У хворих з ХП середнього ступеня тяжкості і важкою формою захворювання показник рівня еластази-1 був достовірно нижчим норми ($P<0.01$), в той час як при легкій формі ХП він достовірно від норми не відрізнявся. У хворих з муковісцидозом, пухлинами ПЗ, після операцій на ПЗ і шлунку рівень ела-

виявлено у 55,5% хворих цукровим діабетом 1 типу та у 54,5% - цукровим діабетом 2-го типу [9, 22]. До того ж, у всіх хворих виразних клінічних ознак ЗНПЗ не було.

Висновки

Таким чином, проведені дослідження дозволяють зробити висновки про те, що встановлення рівня фекальної еластази-1 є високоінформативним методом виявле-

Кількість хворих з легким, середнім і важким ступенем ЗНПЗ при різних захворюваннях.

Діагноз	Рівень еластази-1, мкг/г (кільк. хв.)		
	100-200	50-100	<50
ЗНПЗ при хронічному панкреатиті - легка форма, n=28	20 (71,4%)		
- середній ступінь важкості, n=36	2 (5,5%)	30 (83,3%)	
- тяжкий ступінь важкості, n=82		1 (1,2%)	17 (20,7%)
Всього хворих, n=82	22 (26,8%)	31 (37,8%)	17 (20,7%)
ЗНПЗ без хронічного панкреатиту			
- муковісцидоз, n=3		3 (100%)	
- пухлини ПЗ, n=5	1 (20%)	2 (40%)	2 (40%)
- стан після операцій на ПЗ, n=6	1 (16,7%)	3 (50%)	2 (33,3%)
- стан після операцій на шлунку, n=9	1 (11,1%)	4 (44,4%)	4 (44,4%)
Цукровий діабет			
- 1-го типу, n=18	5 (27,7%)	3 (16,7%)	2 (11,1%)
- 2-го типу, n=33	11 (33,3%)	4 (12,1%)	3 (9,1%)

стази-1 виявився значно зниженим у порівнянні з нормою ($p<0.01$). Згідно даних табл. 2, легкий ступінь ЗНПЗ виявлено у 20-ти із 28-ми хворих з легкою формою ХП і у 2 із 36-ти хворих з середнім ступенем важкості; середній ступінь – у 30-ти із 36 хворих з середнім ступенем важкості; важкий ступінь – у 17-ти із 18-ти хворих з важкою формою і одного – з середнім ступенем важкості ХП.

Таким чином, чутливість методу у виявленні легкого ступеня ЗНПЗ при ХП складає 76,9%, середнього – 88,8%, важкого – 94,5%. Загальна чутливість методу у виявленні ЗНПЗ при ХП складала 85,4%.

У всіх хворих з клінічними ознаками ЗНПЗ при відсутності ХП (муковісцидоз, пухлини ПЗ, стан після операції на ПЗ і шлунку) у 100% випадків недостатність ПЗ була підтверджена низьким рівнем фекальної еластази-1 різного ступеня виразності. Привертає до себе увагу той факт, що за допомогою даного методу ЗНПЗ різного ступеню виразності було

виявлено у 55,5% хворих цукровим діабетом 1 типу та у 54,5% - цукровим діабетом 2-го типу [9, 22]. До того ж, у всіх хворих виразних клінічних ознак ЗНПЗ не було.

Таким чином, проведені дослідження дозволяють зробити висновки про те, що встановлення рівня фекальної еластази-1 є високоінформативним методом виявле-

Література

1. Бабак О.Я. Панкреатические ферменты в лечении больных с алкогольным поражением печени и поджелудочной железы // Сучасна гастроентерологія. – 2002. - №1. - С.33-35.
2. Баярмаа Н., Охлюбыстин А.В., Иващенко В.Т. Новые возможности ферментной терапии хронического панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. - №2.

Табл. 1. – С. 54-57.

3. Бозер М.М., Мордовов С.А. Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии. – Новосибирск: Наука, 1988. – 156 с.
4. Восканян С.Э. Дуоденальная энзимокоррекция панкреатической секреции – теоретические и прикладные аспекты. Автореф. дис. канд. мед. наук. Краснодар, 2000. – 21 с.
5. Гдаль В.А., Морозова З.В., Чичула Ю.В., Диагностика зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при хронічному панкреатиті та цукровому діабеті // Ліки України. - №10, 2001. - С. 52 – 54.
6. Губергеріц Н.Б., Христин Т.Н. Клиническая панкреатология. – Донецк: Лебедь, 2000. – С. 416.
7. Мельничук З.А. Інтенсивність процесів вільнорадикального окислення ліпідів, стан захисних протіоксидантних систем та структурно-функціональні зміни еритроцитів при хронічному панкреатиті у хворих різного віку в динаміці лікування: Автор. дис. к.м.н. – Івано-Франківськ, 2000. – 19 с. – (14. 01. 02).
8. Передерій В.Г., Ткач С.М., Швец Н.П., Клярітська П. А., Гдаль В.А., Передерій О. В., Швец О.В. Место дыхательных тестов в диагностике заболеваний органов пищеварения // Сучасна гастроентерологія. – 2001. - № 1. – С.21 – 25.
9. Гитер Дж. Уоткинс. Сахарный диабет. – СПб., 2000. – С. 95.
10. Чекман П., Корпан М., Филал В. Биохимическая фармакология Вобизима // Системная энзимотерапия: Гастроэнтерология. К., 2000, с. 2-3.
11. Wolkowiak J., Cichy W.K., Herzig K.H. Comparison of fecal elastase 1 determination with the secretin-cholecystokinin test in patient with cystic fibrosis // Scand J. Gastroenterol. – 1999. – V.34. – P.315-319.
12. Watkins J.B., Klein P.G., Schoeler D.A., Kirschner B.S., Park R., Perman J.A. Diagnosis and differentiation of fat malabsorption in children using ¹³C – labeled lipids: triolein, triolein, and palmitic acid breath tests. Gastroenterology. – 1982. – Vol.82. – P.911-917.
13. Ultrasound - guided fine needle biopsy and laparoscopy in the study of pancreatic masses: Report on 136 cases // M.W. Caldironi, S. Zani, M. Mazzucco et al. // Gen., Diagn., Pathol. – 1996. – Vol. 141, No 5-6. – P. 313-318.
14. Vantrappen G.R., Rutgeerts P.J., Ghoos Y.F., Hiele M.I. Mixed Triglyceride Breath Test: A Noninvasive Test of Pancreatic Lipase // Activity in the Duodenum. Gastroenterology. – 1989. – Vol.96. – P.1126-1134.
15. Pancreatographic ductal morphometry in chronic pancreatitis and pancreatic cancer: Are the differences distinct? / B. Stimec, M. Mugosa, M. Bulajic, R. Stepanovic // Pancreat. Club, 1996. – P.255.
16. Lim J.H. Papilla of Vater: Normal sonographic appearance // J. Ultrasound Med. – 1996. – Vol 15, No 1. – P. 33-35.
17. Layer P., Gröger G. Fate of Pancreatic Enzymes in the Human Intestinal Lumen in Health and Pancreatic Insufficiency // Digestion. – 1993. – Vol. 54, Suppl. 2. – P. 10-14.
18. Layer P., Yamamoto H., Kalitoff L., et al.: The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. Gastroenterology 1994, 107:1481-1487.
19. Pounder, R. E. Pancreatic enzyme supplements and fibrosing colonopathy. In: J. K. Aronson (Ed): Side Effects of Drug Annual 20, Chapter 36: 322 (1997)
20. Hyperparathyroidism / D.A.Allerheiliger, J. Schoeber, R.E. Houston et al. // Am. Fam. Physician. – 1998. – Vol. 57, No 8. – P. 1795-1802.
21. Gullo L., Graziano L., Babbini L., Battistini A., Lazzeri R. Fecal elastase 1 in children with cystic fibrosis // Eur. J. Pediatr. – 1997. – V.156. – P.770-772.
22. Hardt, P. D. and Klör, H.- U. Diabetes mellitus and exocrine pancreatic disease. In: C. D. Johnson and C. W. Imrie (Eds.): Pancreatic Disease towards the year 2000. Springer, London, Chapter 23, - 1998. – P. 33-39.
23. Everett, S. M. and Axon, A. T. R. Early gastric cancer: disease or pseudodisease? The Lancet 351: 1350-1352 (1998)
24. Early recognition of post-ERCP pancreatitis by clinical assessment and serum pancreatic enzymes / K. Gottlieb, S. Shermann, J. Peggi et al. // Am. J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 91, No 8. – P. 1553-1557.
25. DiMaggio EP, Clain JE, Layer P: Chronic pancreatitis. In The Pancreas: Biology, Pathobiology, and

- Diseases*, edn 2. Edited by Go VLW, et al. New York: Raven Press; 1993:665-706.
26. Dickinson R.J., Davies S. Post ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: The role of operative and patient factors // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1998. – Vol. 10, No 5. – P. 423-428.
27. Color Doppler imaging in the assessment of vascular involvement by pancreatic carcinoma / E. Angeli, M. Venturini, A. Vanzulli et al. // *Am.J.Roentgenol.* – 1997. – Vol. 168, No 1. – P. 193-197.
28. Chronic pancreatitis and diabetes mellitus: Plasma and gastroduodenal mucosal profiles of regulatory peptides / S. Domschke, S.R. Bloom, T.E. Adrian et al. // *Hepatogastroenterology.* – 1998. – Vol. 35, No 5. – P. 229-237.
29. Fecal elastase-1 predicts degree of insufficiency in chronic pancreatic diseases / S. Caronna, S. Di Maggio, M. Callo et al. // *Digestion.* – 1997. – Vol. 58, Suppl. 2. – P. 53.

Эластаза-1 как «золотой стандарт» диагностики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы

В.А. Гдаль

Приведенные результаты исследования изучения активности одного из панкреатических ферментов - фекальной эластазы-1 - при различных заболеваниях и тяжести внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. За данными литературы определение активности, фекальной эластазы-1 есть высокочувствительным методом который можно считать «золотым стандартом» в диагностике внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

Elastase-1 activity as “a gold standard” of exocrine function of pancreas

V.A. Hdal

The results of investigations of faecal elastase-1 activity in different pancreatic diseases and exocrine pancreatic insufficiency are presented. From literature is known that determination of faecal elastase-1 activity is high sensitivity method which can use as gold standard in diagnostic of exocrine pancreatic insufficiency