

КИШЕЧНОЕ ПИЩЕВАРЕНИЕ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Строкова О. А., Еремина Е. Ю.

ГОУ ВПО Мордовский Государственный университет им. Н. П. Огарева

Строкова Ольга Александровна

430033, г. Саранск, проспект 70 Лет Октября, д.101, кв. 48

Тел.: (8342) 563094

E-mail: StroковаOA@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Клинические признаки поражения тонкой кишки при хроническом панкреатите обусловлены нарушением прежде всего мембранного этапа кишечного пищеварения, наблюдаются на ранних этапах заболевания и прогрессируют по мере увеличения длительности заболевания. Выраженность ферментативных расстройств коррелирует с поражением элементов щеточной каемки.

Ключевые слова: хронический панкреатит; кишечные ферменты; ультраструктура.

SUMMARY

Clinical signs of a lesion of a small bowel at a chronic pancreatitis are caused by disturbance first of all a membranous stage of intestinal digestion, observed at early stages of disease and progress in process of augmentation of duration of disease. Expression of enzymatic disorders correlated with a lesion of elements of a brush border.

Keywords: a chronic pancreatitis; intestinal enzymes; a metastructure.

Проблема заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) и проблема хронического панкреатита (ХП) в частности в терапевтической практике в настоящее время является особенно актуальной. Высокий уровень заболеваемости, ее прогрессирующий рост в большинстве регионов России подтверждают это положение. Эпидемиологические исследования в России показали, что хронические заболевания ПЖ встречаются в 1,5 раза чаще, чем хроническая патология печени [1].

Актуальность проблемы обуславливается и неуклонно прогрессирующим течением ХП, приводящим к потере трудоспособности, осложнениям и инвалидности, а также сложностью и высокой стоимостью диагностики и лечения.

В современной клинической картине у больных ХП преобладают симптомы нарушения кишечного пищеварения и всасывания. Недостаточность панкреатических ферментов, требующихся для заключительных этапов пищеварения, способствует его расстройству. В свою очередь, расстройство пищеварительной функции тонкой кишки ведет к нарушению различных видов обмена, трофичес-

ких, иммунологических и регуляторных процессов в организме больных, потере массы тела и способствует изменению клинической симптоматики, ухудшению эффективности лечения больных [3; 4].

Как известно, заключительные этапы гидролиза протекают на апикальной поверхности энтероцита, следовательно, они тесно связаны с морфологическими изменениями тонкой кишки [2]. Несмотря на значительный прогресс в изучении ХП, многие вопросы нельзя считать решенными. В частности, вопрос о состоянии пищеварительной функции тонкой кишки при данной патологии в литературе освещен недостаточно. Весьма скудно представлены данные о функционально-морфологических изменениях тонкой кишки у пациентов с ХП. В этой связи актуальным представляется комплексное изучение состояния тонкой кишки при ХП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 106 больных хроническим панкреатитом. В число обследованных вошли 37 больных алкогольным хроническим



панкреатитом и 69 больных, страдающих билиарным хроническим панкреатитом, в возрасте от 20 до 64 лет. Средний возраст обследованных составил $40,2 \pm 2,2$ года. Лица с язвенной болезнью, целиакией, постинфекционным энтеритом, воспалительными заболеваниями кишечника в исследование не включались. Длительность заболевания составляла от 1 года до 11 лет.

Контрольную группу составили 14 практически здоровых людей из числа добровольцев, не имеющих патологии со стороны поджелудочной железы, желудка, кишечника и билиарного тракта.

Для обследования больных использовались общеклинические методы исследования, включающие в себя тщательный опрос больных с выяснением жалоб, характеризующих состояние пищеварительных органов. Для верификации диагноза хронического панкреатита использовались биохимический анализ крови, копрологическое исследование, эзофагогастрофиброскопия, ультразвуковое исследование поджелудочной железы, печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей. У части больных ($n = 12$) для уточнения диагноза проводилась компьютерная томография поджелудочной железы. Состояние кишечного гидролиза изучено у 106 больных ХП и 14 лиц контрольной группы на основании исследований амилолитической активности СОТК (α -амилазы, ее адсорбированных фракций и γ -амилазы) и активности кишечных ферментов в гомогенате слизистой оболочки тонкой кишки, полученной путем взятия биопсии во время проведения диагностического эндоскопического исследования двенадцатиперстной кишки. Определялась активность собственно кишечных ферментов, осуществляющих мембранный гидролиз основных пищевых нутриентов: дисахаридаз — сахаразы и мальтазы; щелочной фосфатазы (ЩФ), аланинаминопептидазы (ААП), а также дипептидаз: глицил-L-лейциндипептидазы (ГЛД); глицил-валиндипептидазы (ГВД) и глицил-фенилаланиндипептидазы (ГФД). Эта часть работы проведена в лаборатории физиологии питания Института физиологии РАН. Регуляторные свойства кишечных ферментов изучены на примере щелочной фосфатазы. Наряду с изучением амилолитической активности и активности кишечных ферментов в гомогенате СОТК определялось содержание белка методом О. Н. Lowry.

Статистическая обработка материала исследования проведена с помощью пакета *Statistica* версия 5.0 с использованием *Microsoft Excel* и *Microsoft Word*. Проверка гипотезы о равенстве двух средних производилась с помощью критерия U-тест (Манна — Уитни). Достоверность различий рассчитывалась с применением t -критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические признаки нарушенных кишечных функций наблюдались уже на ранних стадиях развития ХП и прогрессировали с увеличением длительности заболевания. У всех обследованных ХП наблюдалось нарушение функций кишечника в виде расстройства стула. Нарушения стула проявлялись в виде запоров, диареи, неустойчивого стула с чередованием запоров и поносов. Так, в группе больных хроническим билиарным панкреатитом диарея, метеоризм, урчание и чувство тяжести в животе были выявлены в 24,2% случаев, а признаки мальабсорбции в виде похудания, симптомов полигиповитаминозов, трофических расстройств, слабости и повышенной утомляемости — в 21,2% случаев. При длительности заболевания свыше 5 лет частота встречаемости этих симптомов возрастает до 50,2 и 27,8% соответственно. Среди страдающих алкогольным ХП с длительностью заболевания до 5 лет признаки мальдигестии наблюдаются в 27% случаев, признаки нарушенного всасывания — в 21,6%. С увеличением продолжительности заболевания признаки мальдигестии возрастают до 52,2% случаев, а симптомы мальабсорбции — до 60,9%.

В целом признаки нарушенных кишечных функций при ХП наблюдались у 29,8% пациентов ХП с длительностью заболевания менее 5 лет и у 50,8% — свыше 5 лет.

О вовлечении в патологический процесс тонкой кишки свидетельствовало и появление болей схваткообразного характера с локализацией в околопупочной области. В частности, данные боли беспокоили 22% больных хроническим билиарным панкреатитом и 15% пациентов, страдающих хроническим алкогольным панкреатитом. Появление околопупочных схваткообразных болей обусловлено присоединением вторичного энтерита, в том числе на фоне избыточного бактериального роста в кишечнике, а также постоянным раздражением слизистой оболочки тонкой кишки неадаптированным составом химуса.

У обследованных алкогольным ХП, как видно из табл. 1, активность полостной α -амилазы была несколько выше по сравнению с пациентами билиарным ХП, но изначально меньше, чем в группе контроля. Так, у больных билиарным ХП активность полостной амилазы была ниже на 54,5%, а у обследованных алкогольным панкреатитом — на 44,2% по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Суммарная активность адсорбируемых фракций амилазы была уменьшена за счет ее Д2- и Д3-фракций. Активность собственно кишечной γ -амилазы, значения соотношений « $\Sigma(\text{Д} + \text{Г})$ » ($p < 0,05$), « $\text{Г}/\text{С}$ » ($p < 0,05$) и « $\Sigma(\text{Д} + \text{Г} + \text{С})$ » ($p < 0,05$) характеризовались выраженным угнетением в группе больных алкогольным ХП.

Таблица 1

ГИДРОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОТК У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ АЛКОГОЛЬНЫМ И БИЛИАРНЫМ ПАНКРЕАТИТОМ			
Показатели	Контрольная группа (n = 14)	Больные билиарным ХП (n = 69)	Больные алкогольным ХП (n = 37)
1. Амилолитическая активность (мкг/мин/г) фракций СОТК			
«С»	15,4 ± 1,8	7,0 ± 0,5*	8,6 ± 0,4*#
«Д1»	12,3 ± 2,0	8,8 ± 0,7*	9,2 ± 0,6*#
«Д2»	11,4 ± 1,3	9,4 ± 0,5*	5,9 ± 0,4*#
«Д3»	9,3 ± 1,6	6,1 ± 0,5*	3,4 ± 0,3*#
«Г»	14,8 ± 1,9	8,5 ± 0,7*	3,6 ± 0,4*#
ΣД	32,6 ± 2,5	24,7 ± 1,2*	18,6 ± 1,1*#
«Σ(Д + Г)»	55,8 ± 3,6	33,4 ± 2,0*	22,1 ± 1,6*#
«ΣД/С»	2,4 ± 0,7	3,2 ± 0,4*	2,6 ± 0,3*#
«Σ(Д + Г)/С»	3,8 ± 0,9	4,5 ± 0,8*	3,6 ± 0,9*#
«Г/С»	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,2*	0,4 ± 0,1*#
«Σ(Д + Г + С)»	68,7 ± 4,1	42,1 ± 2,9*	30,3 ± 2,8*#
2. Активность ферментов в гомогенате СОТК (мкмоль/мин/г)			
ААП	23,8 ± 2,0	16,7 ± 1,3*	10,4 ± 1,0*#
ГВД	290,1 ± 35,6	286,5 ± 36,7*	163,1 ± 31,3*#
ГФД	264 ± 28,6	259,5 ± 33,6*	183,7 ± 27,8*#
ГЛД	365 ± 33,9	315,5 ± 30,9*	174,4 ± 20,6*#
Мальтаза	26,4 ± 2,8	24,2 ± 2,3*	14,4 ± 1,9*#
Сахараза	9,6 ± 1,4	6,7 ± 0,6*	5,1 ± 0,5*#
ЩФ	9,3 ± 1,1	7,4 ± 0,8*	6,7 ± 0,6*
% ЩФ	37,4 ± 2,6	57,3 ± 3,4*	66,1 ± 3,0*#
Белок	117,4 ± 10,6	70,3 ± 4,0*	40,6 ± 3,4*#

Примечания:

1) С — активность полостной α-амилазы, «Д1» — легкодесорбированная фракция, «Д2» — среднедесорбированная фракция, «Д3» — труднодесорбированная фракция, «Г» — активность γ-амилазы, ΣД — сумма активности десорбированных фракций, «Σ(Д + Г)» — амилолитическая активность в зоне мембранного пищеварения, «ΣД/С» — адсорбционные свойства СОТК, «Σ(Д + Г)/С» — отношение активности общего мембранного пищеварения к полостному, «Г/С» — отношение собственно мембранного пищеварения к полостному, «Σ(Д + Г + С)» — общая амилолитическая активность СОТК; 2) ААП — аланинаминопептидаза; 3) ГВД — глицил-валиндипептидаза; 4) ГЛД — глицил-L-лейциндипептидаза; 5) ГФД — глицил-фенилаланиндипептидаза; 6) ЩФ — щелочная фосфатаза; 7) % ЩФ — % ингибирования ЩФ; 8) * — достоверно по сравнению с контролем; 9) # — достоверно в группе сравнения.

Все это свидетельствовало о более глубоком нарушении мембранного гидролиза у данных пациентов, способствующем появлению симптомов мальдигестии. А у обследованных билиарным ХП отмечалось выраженное угнетение полостного пищеварения, о чем свидетельствовало заметное снижение полостной α-амилазы и ее легкодесорбированной фракции. Минимальные отклонения средних показателей от контроля были замечены в отношении соотношений «Σ(Д + Г)/С», а также «ΣД/С», что может быть связано с компенсаторным повышением адсорбционных свойств СОТК в ответ на изменения ферментного обеспечения гидролитических процессов, и наблюдались в обеих группах больных ХП.

Более значимое снижение показателей гидролитической активности тонкой кишки отмечалось

в группе больных алкогольным ХП (табл. 1). Нами было выявлено, что у больных алкогольным ХП активность аланинаминопептидазы уменьшалась на 56,3% относительно контроля ($p < 0,05$), что на 37,7% ниже активности аланинаминопептидазы у обследованных билиарным ХП. У последних данный показатель по сравнению с контролем ($p < 0,05$) снижался на 29,8%. У пациентов алкогольным ХП активность глицил-валиндипептидазы была уменьшена относительно контрольных значений ($p < 0,05$) на 43,8%, глицил-фенилаланиндипептидазы — на 30,4%, глицил-L-лейциндипептидазы — на 52,2%. В меньшей степени по сравнению с контролем ($p < 0,05$) была подвержена угнетению дипептидазная активность у пациентов билиарным ХП. Активность мальтазы у больных билиарным ХП была ниже на 8,3% и уже на 45,5% — при алкогольном ХП



по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Относительно контрольной группы ($p < 0,05$) активность сахаразы у больных алкогольным ХП оказалась ниже на 46,9% и на 40,5% ниже сахаразной активности у обследованных билиарным ХП, у которых данный показатель был снижен по отношению к контролю на 30,2%. Достоверно значимых различий в активности щелочной фосфатазы у больных билиарным и алкогольным ХП нами не выявлено.

Нарушение регуляторных свойств кишечных ферментов в гомогенате слизистой оболочки тонкой кишки характеризовалось повышением ингибирующего влияния трибутирина на щелочную фосфатазу ($p < 0,05$), которая является собственно кишечным ферментом. В частности, доля ингибирования щелочной фосфатазы у больных билиарным ХП составила 57,3 и 66,1% — у пациентов алкогольным ХП, что свидетельствует о значительном сужении диапазона ферментативных адаптаций у последних.

Различной была степень белковой обеспеченности слизистой оболочки тонкой кишки у больных алкогольным и билиарным ХП (табл. 1). У больных алкогольным ХП содержание белка в слизистой оболочке тонкой кишки оказалось снижено по сравнению с контролем ($p < 0,05$) на 65,4% и на 42,2% по сравнению с данным показателем у больных билиарным ХП, у которых уровень белковой обеспеченности был ниже контрольных значений на 40,1%. Низкая ферментативная активность тонкой кишки у больных алкогольным ХП может обуславливать и объяснять преобладание в клинической картине симптомов нарушенного кишечного пищеварения.

Исследование биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки методами световой и электронной микроскопии проведено у 29 больных алкогольным ХП и у 33 пациентов, страдающих билиарным ХП. Особое внимание при изучении структуры всасывающего эпителия уделялось средней трети ворсинок, поскольку в этой части ворсинки закончившие дифференцировку энтероциты включаются в процесс мембранного пищеварения, имея для этого весь спектр необходимых ферментов.

Светомикроскопическая картина неизменной СОТК ($n = 20$) характеризовалась следующими признаками: ворсинки почти одинаковой величины, с умеренной складчатостью, высота в среднем 474 ± 39 мкм; клетки эпителия высокопризматические; ядра овальные, расположены в базальной части энтероцитов, на верхушках сдвинуты апикально. Четко контурируются щеточная каемка и базальная мембрана. Количество бокаловидных клеток в среднем 23 ± 4 на одну ворсинку. Строма ворсин состоит из нежнопетливой соединительной ткани с разветвленной сосудистой сетью. Клеточная инфильтрация умеренная. Крипты неглубокие.

Обнаруженные патоморфологические изменения СОТК у 42 больных хроническим панкреатитом

в 66,7% случаев характеризовались признаками хронического еюнита и еюнита с элементами атрофии — у 14 больных (33,3%). Отмечались утолщение ворсинок, разнообразие их высоты и формы, отек собственной пластинки СОТК, ее выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация.

При электронно-микроскопическом исследовании биоптатов СОТК на уровне средней части ворсинок найдены очаговые изменения в виде умеренного расширения и фрагментации профилей эндоплазматической сети, набухания митохондрий. В цитоплазме энтероцитов наблюдается значительное число аутофагосом и мультивезикулярных телец.

Электронно-микроскопическая картина ворсинчатого эпителия СОТК у больных хроническим билиарным панкреатитом характеризовалась уменьшением толщины гликокаликса, деформацией и очаговым разрежением микроворсинок, расширением и фрагментацией профилей шероховатого эндоплазматического ретикула. В апикальной части цитоплазмы — умеренное количество мультивезикулярных телец, эндоцитозных везикул, инвагинаций апикальной мембраны и вторичных лизосом.

Изменения ультраструктуры энтероцитов средней части ворсинки у пациентов хроническим алкогольным панкреатитом заключались в расширении и фрагментации цистерн эндоплазматической сети, набухании митохондрий с частичной деструкцией их крист и очаговым просветлением матрикса, исчезновении гликокаликса, отслойке апикальной мембраны, появлении на апикальной поверхности цитоплазматических выростов при одновременном уменьшении числа микроворсинок, нарушении координации пролиферации и дифференцировки энтероцитов, появлении в них ранних инволютивных признаков. У больных хроническим билиарным и алкогольным панкреатитом отмечались патологические изменения внутриклеточных структур энтероцитов. Как в зрелых, так и в «молодых» энтероцитах наблюдалось уменьшение количества митохондрий, расширение и фрагментация цистерн шероховатого эндоплазматического ретикула, значительное число миелоноподобных структур и аутофагосом, что свидетельствовало об интенсивности внутриклеточного катаболизма. 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. Межклеточные щели значительно расширены (рис. 1) и заполнены гомогенным умеренно электронноплотным химусоподобным веществом, что, по-видимому, может быть связано с воспалительным отеком слизистой оболочки тонкой кишки.

Атрофические изменения СОТК преимущественно отмечались при алкогольной этиологии хронического панкреатита. Эпителий ворсинок был представлен в основном «молодыми», дистрофически измененными энтероцитами с расширенными и фрагментированными профилями эндоплазматического ретикулула, расширенными перинуклеарными пространствами.

Представляется логичным предположение о том, что нарушение моторно-эвакуаторной функции кишечника причастно к формированию атрофических изменений СОТК, в частности посредством уменьшения уровня субстратной нагрузки на кишечный эпителий и изменения качественного состава химуса на его поверхности [2].

Изменения митохондрий у больных билиарным ХП ограничивались их набуханием и появлением конденсированных митохондрий. В апикальной части цитоплазмы отмечалось значительное количество мультивезикулярных телец. При распространенном характере дистрофических изменений энтероцитов, наблюдаемом при хроническом алкогольном панкреатите, отмечалось появление межклеточных щелей. Часть фрагментированных цистерн эндоплазматической сети была заполнена осмиофильным веществом умеренной электронной плотности или остатками мембран внутриклеточных органелл. Наблюдалась вакуолизация профилей эндоплазматической сети, «просветление» цитоплазмы и нарушение ее гомогенности, набухание, «просветление» матрикса митохондрий с частичным или полным лизисом крист, вакуолизация и разрыв мембран митохондрий.

Структура щеточной каемки у большинства больных билиарным ХП не была изменена. Однако обращала на себя внимание форма микроворсинок зрелых энтероцитов, расположенных в средней части ворсинки, — они были удлинёнными, тонкими, а также отмечалось их разрежение и фрагментация. Изменения в зоне щеточной каемки наблюдались при наличии атрофических изменений в СОТК, выявленных у больных алкогольным ХП. Именно с поражением элементов щеточной каемки коррелировала выраженность ферментативных расстройств тонкой кишки у данных больных. 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 // Здоровоохранение Российской Федерации. — 2005. — № 4. — С. 18–21.
2. Еремина Е. Ю. Состояние тонкой кишки при гастродуоденальной патологии: дис.... докт. мед. наук. — Саранск, 1996. — 355 с.

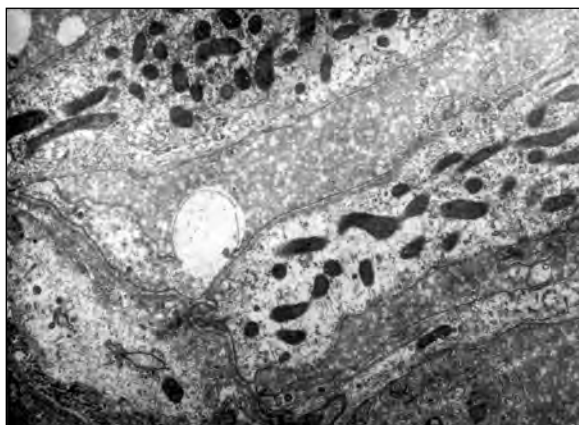


Рис. 1. Ультраструктура эпителия СОТК при хроническом панкреатите. Расширение межклеточных пространств. Ув. 15000

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические признаки поражения тонкой кишки при хроническом панкреатите обусловлены нарушением прежде всего мембранного этапа кишечного пищеварения, наблюдаются на ранних этапах заболевания и прогрессируют по мере увеличения длительности заболевания.

У больных билиарным ХП клинические симптомы энтеральной недостаточности связаны преимущественно с дистрофическими изменениями энтероцитов и в меньшей степени — с нарушениями структуры щеточной каемки. При этом функциональные расстройства дополняются снижением активности мембрансвязанных ферментов: сахаразы, γ -амилазы, щелочной фосфатазы, аланина-аминопептидазы.

Основу формирования энтеральной недостаточности у пациентов алкогольным ХП составляют уменьшение гидролитической поверхности СОТК; нарушение процессов ее регенерации с преобладанием в структуре эпителия ворсинок «молодых» энтероцитов, не способных в полном объеме выполнять ферментсинтетическую и транспортную функции; дистрофические изменения энтероцитов с признаками их преждевременной инволюции; признаки нарушения структуры щеточной каемки. Это сопровождается снижением активности всех изученных кишечных ферментов, включая дипептидазы, действующие как на мембранах, так и внутриклеточно, а также адсорбционных свойств СОТК и амилалитической активности в зоне мембранного пищеварения.

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 // Клини. мед. — 2006. — № 8. — С. 11–14.