

О.А. СТРОКОВА, Е.Ю. ЕРЕМИНА

Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева

УДК 616.37-002: 616.34-008.1

Мембранное кишечное пищеварение и структура тонкой кишки у больных хроническим панкреатитом

Строкова Ольга Александровна

кандидат медицинских наук,

ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней

Республика Мордовия, г. Саранск, проспект 70 Лет Октября, д. 101, кв.48. тел. (8342)476885, e-mail: strokovaoa@rambler.ru

В работе представлены результаты исследования активности ферментов мембранного этапа кишечного пищеварения и ультраструктура эпителия слизистой оболочки тонкой кишки у больных хроническим панкреатитом. Показано, что признаки нарушенного кишечного пищеварения при хроническом панкреатите обусловлены нарушением не только внутриполостного, но и мембранного этапа кишечного пищеварения. Ранним признаком нарушения мембранного этапа кишечного пищеварения при хроническом панкреатите является ослабление регуляторных свойств кишечных мембранных ферментов. В основе нарушений мембранного кишечного пищеварения лежат нарушение структуры щеточной каемки и дистрофические изменения внутриклеточных органелл энтероцитов.

Ключевые слова: хронический панкреатит, кишечные ферменты.

O.A. STROKOVA, E.J. EREMINA

N.P. Ogarev's Mordovia State University

Membranous intestinal digestion and structure of a small bowel at sick of a chronic pancreatitis

The results of the studies of enzyme activity of the membrane phase of intestinal digestion and ultrastructure of the epithelium of small intestinal mucosa in patients with chronic pancreatitis are presented. It is shown that signs of intestinal digestion in chronic pancreatitis due to a malfunctions is not only the intracavitary, but the membrane phase of intestinal digestion. An early sign of malfunctions the membrane phase of intestinal digestion in chronic pancreatitis is the weakening of the regulatory properties of intestinal membrane enzymes. The basis of malfunctions of the membrane of intestinal digestive are disturbance brushed rims and degenerative changes in intracellular organelles of enterocytes.

Keywords: chronic pancreatitis, membrane digestion, intestinal enzymes.

Хронический панкреатит (ХП) — медленно прогрессирующее воспалительное заболевание поджелудочной железы, характеризующееся фокальными некрозами в сочетании с постепенным замещением ацинарной и островковой паренхимы органа соединительной тканью и формированием внешнесекреторной и внутрисекреторной недостаточности органа [1]. Условно о ХП говорят при воспалительном процессе в ПЖ длительностью свыше 6 месяцев [2].

ХП — единственная гастроэнтерологическая патология, заболеваемость и распространенность которой отличается прогрессирующим ростом во всем мире, включая и Россию [3]. Это обусловлено как истинным ростом заболеваемости, так и улучшением качества диагностики заболевания, ставшего возможным благодаря использованию современных технологий ультразвукового сканирования поджелудочной железы, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томогра-

фии, внедрению биохимических маркеров поражения органа и нарушения его функций.

Наиболее часто встречающимися формами ХП в России являются хронический алкогольный панкреатит, на долю которого приходится от 49 до 90% всех панкреатитов, и билиарнозависимый панкреатит, обусловленный камненосительством и билиарными дисфункциями [4].

Клиническая картина ХП не ограничена пределами холедоходонопанкреатической зоны. Напротив, характерна обширная палитра клинических проявлений: болевой и диспепсический синдромы, трофологические расстройства, дисбиотические, иммунологические, множественные системные проявления [5].

Немаловажными в клиническом аспекте являются такие особенности заболевания, как прогрессирующее течение с постепенным нарастанием признаков внешнесекреторной недостаточности, длительно сохраняющиеся и быстро возобновляющиеся при неблагоприятных условиях боль и диспепсия, а также развитие осложнений, протекающих с полиорганной недостаточностью [6]. Независимо от этиологии, у больных ХП, как правило, развивается симптомокомплекс, ассоциированный с нарушением процессов переваривания (мальдигестия) и всасывания (мальабсорбция) в тонкой кишке питательных веществ, ведущий к потере массы тела и тяжелым метаболическим сдвигам.

Об экзокринной недостаточности поджелудочной железы дополнительно может свидетельствовать такое сочетание симптомов: стеаторея, кальцификаты поджелудочной железы и сахарный диабет (встречается у 20% больных) [7].

Использование полиферментной заместительной терапии в лечении больных ХП до настоящего времени остается основным методом устранения боли, диспепсических проявлений и мальабсорбции. Однако зачастую внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при ХП трудно поддается коррекции и прогрессирует даже несмотря на проведение полиферментной заместительной терапии в адекватных дозах, неминуемо приводя к нарушениям нутритивного и иммунного статуса пациентов, дистрофическим изменениям внутренних органов. Причины недостаточной эффективности терапии панкреатическими ферментами различны. К ним относятся: нарушение комплайенса (произвольное изменение пациентами диеты, доз, времени и кратности приема полиферментных препаратов); гипермоторные кишечные нарушения; инактивация принимаемых ферментов в двенадцатиперстной кишке

в результате закисления ее содержимого; бактериальная контаминация тонкой кишки и др. [8, 9].

Еще одной, к сожалению, недостаточно изученной, причиной неэффективности полиферментных препаратов для коррекции симптомов внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, является нарушение мембранного этапа кишечного пищеварения, описанного еще в 1958 г. двакадемиком А.М. Уголевым. Нарушение мембранного гидролиза приводит к скоплению в пристеночной зоне тонкой кишки недорасщепленных продуктов, которые изменяют гомеостаз кишечного содержимого, провоцируя развитие и прогрессирование энтеральной недостаточности.

Целью настоящего исследования явилось изучение характера изменений мембранного этапа кишечного пищеварения у больных ХП в зависимости от преобладающего этиологического фактора (алкогольного или билиарнозависимого ХП).

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 106 больных ХП, из них 37 больных алкогольным ХП и 69 больных, страдающих билиарнозависимым ХП. Средний возраст — 40,2 ± 2,2 года. Пациенты с язвенной болезнью, постинфекционным энтеритом, целиакией, воспалительными заболеваниями кишечника в исследование не включались. Контрольную группу составили 14 практически здоровых добровольцев, не имеющих патологии со стороны органов пищеварения в возрасте от 18 до 38 лет.

Диагноз ХП был выставлен на основании клинико-аналитических данных и подтвержден результатами лабораторных и инструментальных методов исследования (копрологическое исследование, ультразвуковое исследование поджелудочной железы, печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей (аппараты «Aloka SSD-5500» и «Aloka SSD-1400»), эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (аппараты «Olympus GIF-V70» и «Pentax FG-29W»). У части больных (n=12) для уточнения диагноза проводилась компьютерная и магнитно-резонансная томография поджелудочной железы.

Для изучения состояния тонкой кишки использовались: определение амилалитической функции начальных отделов тощей кишки в зоне полостного и мембранного пищеварения, адсорбционных свойств кишечного эпителия в отношении панкреатической амилазы методом Ц.Г. Масевича, А.М. Уголева, Э.К. Забелинского; определение активности мембраносвязанных ферментов (мальтазы, сахаразы, щелочной фосфатазы, аланинаминопептидазы) и мембраноцитозольных дипептидаз (глицил-L-лейциндипептидазы, глицил-валиндипептидазы и глицил-фенилаланиндипептидазы), а также содержания белка (методом О.Н. Lowry) в гомогенате слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК); световая и электронная микроскопия биоптатов СОТК (n=62). Исследование регуляторных свойств кишечных ферментов проводилось на примере изменения активности щелочной фосфатазы в присутствии ее конкурентного ингибитора трибутирина (4,0 г/л). Статистическая обработка материала проведена с помощью пакета «STATISTICA® 5.0».

Результаты

Признаки нарушенных кишечных функций наблюдались у большинства обследованных больных ХП (79,2%) (табл. 1). Отмечались расстройства стула: диарея, запоры, неустойчивый стул. Запоры чаще наблюдались у больных билиарнозависимым ХП, тогда как у больных алкогольным ХП превалировала диарея (от 3 до 6 р./сут.)

Таблица 1
Характеристика клинических симптомов нарушенного кишечного пищеварения у больных хроническим панкреатитом в зависимости от этиологического фактора

№	Клинические симптомы	Частота клинических симптомов, %	
		Хронический алкогольный панкреатит (n=37)	Хронический билиарнозависимый панкреатит (n=69)
1.	Запоры	10,2	26,1
2.	Диарея	40,5	14,5
3.	Неустойчивый стул	27	21,7
4.	Метеоризм	43,2	40,6
5.	Урчание в животе	32,4	39,1
6.	Стеаторея	56,8	52,2

Таблица 2

Показатели амилалитической активности (мкг/мин/г) тонкой кишки у больных хроническим панкреатитом

Показатели	Контрольная группа (n=14)	Больные хроническим панкреатитом (n=106)	Больные билиарнозависимым панкреатитом (n=69)	Больные алкогольным панкреатитом (n=37)
С	15,4 ± 1,8	8,3 ± 1,1**	7,0 ± 0,5*	8,6 ± 0,4*#
Д1	12,3 ± 2,0	9,0 ± 1,3	8,8 ± 0,7	9,2 ± 0,6
Д2	11,4 ± 1,3	7,4 ± 0,8*	9,4 ± 0,5	5,9 ± 0,4*#
Д3	9,3 ± 1,6	4,1 ± 0,5*	6,1 ± 0,5	3,4 ± 0,3*#
Г	14,8 ± 1,9	7,4 ± 1,0**	8,5 ± 0,7*	3,6 ± 0,4*#
ΣД	32,6 ± 2,5	20,1 ± 1,5*	24,7 ± 1,2*	18,6 ± 1,1*#
ΣД+Г	55,8 ± 3,6	29,3 ± 2,1**	33,4 ± 2,0*	22,1 ± 1,6*#
ΣД/С	2,4 ± 0,7	1,9 ± 0,8	3,2 ± 0,4	2,6 ± 0,3
(ΣД + Г)/С	3,8 ± 0,9	3,0 ± 1,0	4,5 ± 0,8	3,6 ± 0,9
Г/С	1,0 ± 0,3	0,85 ± 0,2	1,1 ± 0,2	0,4 ± 0,1#
ΣД+Г+С	68,7 ± 4,1	39,4 ± 3,1**	42,1 ± 2,9*	30,3 ± 2,8*#

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, «ΣД + Г» — амилалитическая активность в зоне мембранного пищеварения, «ΣД/С» — адсорбционные свойства слизистой оболочки тонкой кишки, «(ΣД + Г)/С» — отношение активности общего мембранного пищеварения к полостному, «Г/С» — отношение собственно мембранного пищеварения к полостному, «ΣД + Г + С» — общая амилалитическая активность слизистой оболочки тонкой кишки;

2. * — достоверно по сравнению с контролем (p<0,05); ** — достоверно по сравнению с контролем (p<0,001); # — достоверно (p<0,05) в группе сравнения.

(в 40,5%). При увеличении длительности заболевания частота данного симптома возрастала. При длительности хронического панкреатита менее 5 лет она выявлялась у 24,2% пациентов билиарнозависимым ХП и у 27% пациентов алкогольным ХП. При длительности заболевания свыше 5 лет частота встречаемости данного симптома возрастала до 45,2 и 52,2% соответственно.

Показатели амилалитической активности тонкой кишки у больных ХП (табл. 2) характеризовались снижением общей амилалитической активности, которая была обусловлена снижением активности панкреатической амилазы, действующей в полости тонкой кишки, и низкой амилалитической активностью в зоне мембранного пищеварения. Последнее характеризовалось снижением активности мембраносвязанной γ-амилазы, изученных мембраносвязанных кишечных ферментов, активности суммы адсорбированных на СОТК фракций полостной α-амилазы и нарушением адсорбционных свойств СОТК. Снижение показателей амилалитической активности тонкой кишки и активности мембранных гидролитических ферментов было особенно выраженным при алкогольном варианте ХП.

У обследованных больных хроническим панкреатитом оказалось нарушенное соотношение гидролитических процессов в зоне полостного и мембранного пищеварения (показатели (ΣД + Г)/С, Г/С), что способствовало накоплению недостаточно расщепленных нутриентов в зоне щеточной каймы, нарушению их всасывания и обуславливало повреждение кишечного эпителия СОТК, а также избыточный бактериальный рост.

Нарушения активности кишечных ферментов, осуществляющих мембранный гидролиз нутриентов, сочетались у больных ХП с низкой степенью обеспеченности кишечной слизистой белком (табл. 3), используемым для ферментсинтетических целей.

Полученные результаты указывают на то, что в развитии симптомов нарушенного кишечного пищеварения у больных ХП имеет значение не только снижение амилалитической активности тонкой кишки и активности кишечных мембранных ферментов, но и ослабление их регуляторных свойств [10].

Выявленная у обследованных пациентов достоверно более высокая степень снижения активности щелочной фосфатазы в присутствии конкурентного ингибитора трибутирина, свидетельствовала об ослаблении способности тонкой кишки поддерживать постоянство своих функций при изменении уровня функциональной нагрузки на пищеварительные органы, то есть в условиях естественного полисубстратного пищеварения.

По данным гистологического исследования биоптатов СОТК у всех больных хроническим панкреатитом отмечались изменения по сравнению с контрольной группой (рис. 1А). Ультраструктурные изменения слизистой оболочки тонкой кишки у больных с алкогольным генезом заболевания отмечались преимущественно по типу еюнита с элементами атрофии, у больных хроническим билиарнозависимым панкреатитом — по типу хронического неатрофического еюнита.

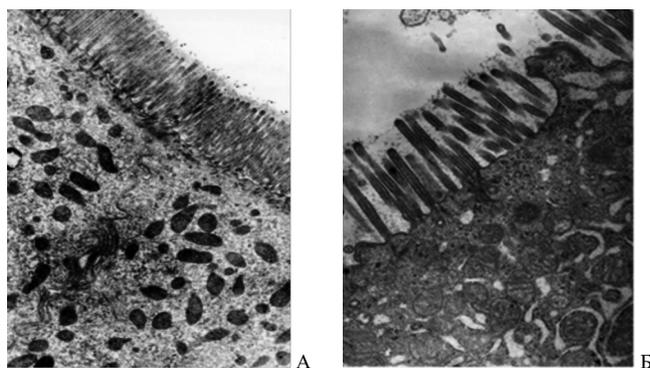


Рисунок 1

Ультраструктура эпителия средней части ворсинки:

А. неизменная слизистая оболочка

тонкой кишки: ×18000;

Б. у больного хроническим алкогольным

панкреатитом × 18000.



Таблица 3

Активность ферментов мембранного кишечного пищеварения и содержание белка в слизистой оболочке тонкой кишки у больных ХП в зависимости от этиологии (мкмоль/мин./г)

Показатели	Контрольная группа (n=14)	Больные ХП (n=106)	Больные билиарнозависимым ХП (n=69)	Больные алкогольным ХП (n=37)
ААП	23,8 ± 2,0	15,2 ± 1,4**	16,7 ± 1,3*	10,4 ± 1,0*#
ГВД	290,1 ± 35,6	264,3 ± 40,2	286,5 ± 36,7	163,1 ± 31,3*#
ГФД	264 ± 28,6	240,7 ± 36,4	259,5 ± 33,6	183,7 ± 27,8*
ГЛД	365 ± 33,9	300,8 ± 31,2	315,5 ± 30,9	174,4 ± 20,6*#
Мальтаза	26,4 ± 2,8	20,8 ± 3,1	24,2 ± 2,3	14,4 ± 1,9*#
Сахараза	9,6 ± 1,4	5,6 ± 1,1*	6,7 ± 0,6	5,1 ± 0,5*#
ЩФ	9,3 ± 1,1	7,0 ± 1,4	7,4 ± 0,8	6,7 ± 0,6*
% ЩФ	37,4 ± 2,6	60,3 ± 3,2**	57,3 ± 3,4*	66,1 ± 3,0*
Белок	117,4 ± 10,6	53,4 ± 4,2**	70,3 ± 4,0*	40,6 ± 3,4*#

Примечания: 1. ААП — аланинаминопептидаза; 2. ГВД — глицил — валиндипептидаза; 3. ГФД — глицил — фенилаланиндипептидаза; 4. ГЛД — глицил — L — лейциндипептидаза; 5. ЩФ — щелочная фосфатаза; 6. % ЩФ — % ингибирования ЩФ в присутствии конкурентного ингибитора трибутирина;

* — достоверно (p<0,001) по сравнению с контролем; # — достоверно (p<0,05) в группе сравнения.

Ультраструктура ворсинчатого эпителия слизистой оболочки тонкой кишки (участка, располагающегося дистальнее Трейцеровой связки) у пациентов с ХП характеризовалась нарушением структуры щеточной каемки (рис. 1Б) и дистрофическими изменениями внутриклеточных органелл энтероцитов. Выявлялось уменьшение толщины гликокаликса вплоть до его полного исчезновения, деформация и очаговое разрежение микроворсинок, расширение перинуклеарных пространств, появление на апикальной поверхности энтероцитов многочисленных цитоплазматических выростов, появление в них ранних инволютивных изменений.

У всех больных вне зависимости от этиологии отмечались дистрофические изменения внутриклеточных органелл энтероцитов, характеризовавшиеся уменьшением количества митохондрий и рибосом в функционально зрелых клетках, набуханием и просветлением матрикса митохондрий, расширением и фрагментацией цистерн шероховатого эндоплазматического ретикула.

Полученные данные позволяют сделать следующие выводы:

1. Клинические признаки нарушенного кишечного пищеварения отмечаются у 79,2% больных хроническим панкреатитом, проявляясь расстройствами стула.
2. Признаки нарушенного кишечного пищеварения у больных ХП обусловлены нарушением не только внутрисполостного, но и мембранного этапа кишечного пищеварения. Последнее в большей степени выражено при хроническом алкогольном панкреатите, о чем свидетельствует более значимое (p<0,05) уменьшение активности мембраносвязанных кишечных ферментов, амилолитической активности в зоне мембранного пищеварения (p<0,001) и более низкое содержание белка в слизистой оболочке тонкой кишки (p<0,001).
3. Ранним признаком нарушения мембранного этапа кишечного пищеварения при хроническом панкреатите является ослабление регуляторных свойств щелочной фосфатазы (p<0,001), свидетельствующее о низкой адаптации ферментативных реакций у данных больных в условиях естественного полисубстратного пищеварения.
4. Изменения структуры слизистой оболочки начального отдела тощей кишки отмечаются у всех больных хроническим

панкреатитом, причем у больных с алкогольным генезом заболевания — преимущественно по типу юнита с элементами атрофии, а у больных хроническим билиарнозависимым панкреатитом — преимущественно в виде хронического неатрофического юнита.

5. Ультраструктурные изменения кишечного эпителия, лежащие в основе нарушений мембранного кишечного пищеварения, заключаются в нарушении структуры щеточной каемки и дистрофических изменениях внутриклеточных органелл энтероцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Payal Bhardwaj. Рандомизированное контролируемое исследование применения антиоксидантов для уменьшения боли при хроническом панкреатите. Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание 2009; 2: 4: 272-283.
2. Костюкевич О.И. Хронический панкреатит: от патогенеза к терапии. Русский медицинский журнал 2009; 17: 19: 1283-1289.
3. Маев И.В., Дичева Д.Т., Лебедева Е.Г. Место таблетированных ферментных препаратов в патогенетическом лечении хронического панкреатита. Consilium medicum. Гастроэнтерология 2008; 1: 20-23.
4. Васильев Ю.В. Хронический панкреатит: диагностика и лечение. Лечащий врач 2005; 2: 10-13.
5. Witt H., Apte M.V., Keim V. et al. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. Gastroenterology 2007; 132: 1557-1573.
6. Буторова Л.И., Васильев А.П., Егорычева М.П. и др. Хронический панкреатит: особенности клинического проявления заболевания и сравнительная оценка эффективности дозозависимой терапии полиферментными препаратами лечения и профилактики рецидивов заболевания. Русский медицинский журнал 2008; 16: 7: 513 -523.
7. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В. Стандарты «Диагностики и лекарственной терапии хронического панкреатита» Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2009; 3: 137- 149.
8. Губергриц Н.Б., Христин Т.Н. Клиническая панкреатология. Донецк: Лебедь, 2000. 416с.
9. DiMagno E. P. Gastric acid suppression and treatment of severe exocrine pancreatic insufficiency. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2001; 15: 3: 477-486.
10. Тимофеева Н.М. Гидролазы тонкой кишки. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 1998; 1: 41-47.