

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ЭЛАСТАЗЫ 1 ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭКЗОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ

Коханенко Н.Ю., Бернштейн М.А.

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая  
 медицинская академия

УДК: 616.37/.33-002-089.87-008.64

### Резюме

Проанализированы функциональные результаты 42 панкреатодуоденальных резекций. Для оценки экзокринной функции поджелудочной железы использовали определение панкреатической эластазы 1 в кале больных. Уровень эластазы 1 позволял объективно выявить экзокринную панкреатическую недостаточность и назначить соответствующую заместительную терапию. У большинства пациентов восстановление адекватной функции поджелудочной железы происходит в течение первого года после операции.

**Ключевые слова:** панкреатодуоденальная резекция, эластаза 1, функциональные результаты, экзокринная функция.

### IDENTIFICATION OF ELASTASE 1 LEVEL FOR EVALUATION OF PANCREAS EXOCRINE FUNCTION AFTER PANCREODUODENAL RESECTION

Kohanenko N.Yu., Bernstein M.A.

The article features functional results of 42 pancreoduodenal resections. Pancreas elastase 1 was analyzed in patients' faeces to evaluate pancreas exocrine function. Elastase 1 level enabled objective identification of exocrine pancreas inefficiency and timely appointment of substitutive therapy. Most patients proved stabilization of proper pancreas functioning within a year after surgery.

**Keywords:** pancreoduodenal resection, elastase 1, functional results, exocrine function.

За последние десятилетия увеличилось число больных, перенесших панкреатодуоденальную резекцию (ПДР). Однако, после этой операции нередко развиваются функциональные расстройства, которые снижают качество жизни пациентов. В частности, одной из основных проблем является развивающаяся в послеоперационном периоде экзокринная панкреатическая недостаточность. По некоторым данным она наблюдается более чем у половины больных [4, 14].

К простейшим непрямым методам ее диагностики относят копрологическое исследование. Однако, методике можно считать лишь ориентировочной, так как на ее точность влияет большое число факторов, не имеющих отношения к функции поджелудочной железы (ПЖ) [8].

Панкреатическая эластаза или эластаза 1 (Е1) впервые описана в 1975 году Mallory и Travis как протеиназа Е. Панкреатический фермент эластаза 1 не метаболизируется в кишечнике, и его активность в кале объективно отражает экзокринную функцию ПЖ. Так как эластаза 1 органоспецифична, вырабатывается исключительно ПЖ, ее определение исключает возможность ошибки, связанной с функцией кишечных ферментов. Более того, в отличие от косвенных тестов определение эластазы 1 можно проводить, не отменяя препараты панкреатических ферментов, так как их прием не влияет на уровень Е1 в кале [5, 7, 11].

В то же время применение этого теста не исключает возможности использования косвенных методов исследования экзокринной панкреатической функции, так как лишь они (например, копрологическое исследование) позволяют оценить степень адекватности заместительной терапии и подобрать дозу препарата.

В литературе имеются немногочисленные данные об исследовании экскреторной функции ПЖ после ПДР с помощью определения эластазы [2, 10, 16].

### Материалы и методы

В исследование были включены 40 больных, перенесших ПДР по поводу рака головки ПЖ (17(42,5%) больных), рака БДС (9 (22,5%) пациентов), рака терминального отдела холедоха (5 (12,5%) пациентов), двенадцатиперстной кишки (1(2,5%) пациент), а также хронического псевдотуморозного панкреатита (8 (20%) больных). Содержание эластазы 1 в кале у 10 больных изучали в динамике (до и через 30 суток после операции), и у 30 – после операции многократно в различные сроки (от 30 суток до 15 лет). Уровень эластазы 1 определяли иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител (Elastase 1 stool test®, фирмы Sche-Во Biotech, Германия). В норме он составляет не менее 200 мкг/г кала. Более низкие показатели свидетельствуют о наличии экзокринной панкреатической недостаточности: концентрация эластазы 1 от 100 до 200 мкг/г говорит об умеренном снижении функции поджелудочной железы, менее 100 мкг/г – о выраженной панкреатической недостаточности.

### Результаты и обсуждение

Анализ результатов исследования эластазы 1 в группе, где тест выполнялся до и после операции, показал, что экзокринная функция железы при раке ее головки или при распространении на нее опухоли существенно угнетена. У всех 10 (100%) пациентов, которым тест выполняли в динамике, уровень эластазы 1 оказался прак-

тически одинаковым до и после операции (в среднем он составил менее 15 мкг/г и 20 мкг/г соответственно). Полученные результаты позволяют говорить об угнетении экзокринной функции ПЖ еще до оперативного лечения в результате опухолевого поражения непосредственно головки ПЖ. Об этом свидетельствуют и некоторые литературные данные [2, 4, 14].

Если у пациентов с опухолью головки ПЖ имеется обтурационный панкреатит вследствие затруднения оттока панкреатического секрета, то это также отрицательно сказывается на экзокринной функции железы [2, 3]. Поэтому панкреатическая недостаточность после ПДР обусловлена не только отсутствием головки ПЖ, но и сниженной функцией оставшейся части железы при панкреатите. После операции панкреатит оставшейся части железы наблюдается практически у всех больных, так как травма ПЖ во время ПДР и не вполне адекватная функция панкреатикоеюноанастомоза в ранние сроки после операции нередко приводят к его развитию.

Остальные больные были разделены на группы, в зависимости от времени, прошедшего после ПДР. Пациенты, исследованные в период до 6 месяцев после ПДР составили 1 группу (n=10), оперированные в сроки от 6 месяцев до 1 года назад – 2 группу (n=13), исследованные в сроки 1 год и более после ПДР – 3 группу (n=19). С учетом того, что двое больных обследованы неоднократно в различные сроки после операции, эти больные также проанализированы в разных группах.

Результаты исследования экзокринной функции ПЖ путем определения уровня панкреатической эластазы 1 в кале в различные сроки после операции представлены на рисунке 1.

Как следует из рисунка 1, в 1 группе больных мы диагностировали в большинстве случаев тяжелую панкреатическую недостаточность (у 9 из 10 больных). У одного пациента уровень E1 составил 152 мкг/г, что свидетельствовало об умеренном снижении экзокринной функции ПЖ.

В группе больных, перенесших ПДР более 6 месяцев, но менее года назад выраженная панкреатическая недостаточность наблюдалась в достоверно меньшем количестве наблюдений – у 6 (46,1%) пациентов ( $p < 0,05$ ). Умеренная панкреатическая недостаточность выявлена у 4 (30,8%) пациентов. Нормальная концентрация эластазы 1 в кале выявлена у 3 пациентов (23%).

В группе больных, обследованных в сроки более года после ПДР, у 16 (68,4%) пациентов определены нормальные значения эластазы 1, различия являются достоверными ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты позволяют считать, что восстановление секреторной активности ПЖ происходит в течение первого года после операции. Большинство авторов также считают, что нарушения внешней секреции поджелудочной железы значительно регрессируют к концу 1 года после операции и носят в основном компенсированный характер [1, 12]. Так, уровень эластазы в 75–89% случаев восстанавливался до

нормальных цифр через 10–14 месяцев после панкреато-дуоденальной резекции [10, 15].

В отличие от данных, полученных в нашем исследовании, некоторые авторы вообще не отмечали панкреатической недостаточности, оцененной при помощи определения E1 [4, 9].

Выраженная панкреатическая недостаточность отмечалась у 3 (15,8%) больных, причем все трое пациентов перенесли ПДР по поводу хронического панкреатита с преимущественным поражением головки ПЖ (в данных случаях интраоперационно было невозможно исключить рак ПЖ). Диагноз хронического рецидивирующего панкреатита у этих больных был также подтвержден другими лабораторно-инструментальными методами – биохимическим анализом крови, ультразвуковым исследованием органов брюшной полости, компьютерной томографией. Таким образом, у пациентов с хроническим панкреатитом, фиброзом поджелудочной железы более вероятно угнетение экзокринной функции поджелудочной железы. Ряд авторов также указывают, что низкий уровень эластазы 1 связан с хроническим воспалительным процессом в оставшейся части ПЖ [1, 6, 14].

В соответствии с данными эластазного теста и копрограммы больные в послеоперационном периоде получали терапию, включающую ферментные препараты (креон 25000 или 10000 ЕД по 1–2 капсулы с каждым приемом пищи), пробиотики (бифиформ по 2 капсулы 2 раза в день, хилак-форте по 60 капель 3 раза в день), антацидные, антисекреторные препараты что способствовало улучшению качества их жизни. Через 2–3 месяца после операции 25 (62,5%) пациентов были переведены на поддерживающую терапию (прием 1 капсулы креона во второй прием пищи (обед)) с соответствующим диетическим питанием, ограничивающим прием жиров. Вместе с тем, 15 (32,7%) пациентов из-за сохраняющихся клинических проявлений на протяжении всего времени наблюдения не были переведены на минимальную дозу креона.

Динамика симптомов экзокринной недостаточности при проведении ферментозаместительной терапии представлена в таблице 1.

Данные таблицы 1 демонстрируют, что при проведении заместительной ферментотерапии пациенты достоверно реже предъявляли жалобы на вздутие (30,0% пациентов 1 группы, 30,8% пациентов 2 группы и 15,7% пациентов 3 группы –  $p < 0,05$ ) и урчание в животе (50,0% пациентов 1 группы, 30,8% пациентов 2 группы и 21,0% пациентов 3 группы –  $p < 0,05$ ). С увеличением сроков, прошедших после операции, изменился характер стула – неустойчивый стул (4 раза в сутки и более) имело 30,0% пациентов в сроки до 6 месяцев после операции и 23,1% пациентов в сроки от 6 месяцев до года. Лишь 15,7% больных предъявляли жалобы на частый стул спустя 12 месяцев и более после ПДР ( $p < 0,05$ ). У 46,1% пациентов отмечена нормализация стула (1 раз в сутки) в сроки 6–12 месяцев после операции ( $p < 0,05$ ), у 73,7% пациентов наблюдался нормальный стул спустя год и более

Табл. 1. Динамика клинических проявлений экзокринной недостаточности ПЖ при проведении заместительной ферментотерапии

Показатели	1 группа: до 6 мес. после ПДР (n=10), абс. кол-во, (%)	2 группа: от 6 до 12 мес. после ПДР (n=13), абс. кол-во, (%)	3 группа: свыше года после ПДР (n=19), абс. кол-во, (%)
Вздутие живота	3(30,0%)	4(30,8%)	3(15,7%)*
Урчание в животе	5(50,0%)	4(30,8%)*	4(21,0%)*
Стул 1 раз в сутки	3(30,0%)	6(46,1%)*	14(73,7%)*
Стул 2–3 раза в сутки	4(40,0%)	4(30,8%)	2(10,5%)*
Стул 4 раза в сутки и более	3(30,0%)	3(23,1%)	3(15,7%)*
Стеаторея	5(50,0%)	5 (38,5%)*	4(21,0%)*

Примечание: \* – отмечены достоверные отличия ( $p < 0,05$ ), где  $p$  – непараметрический критерий Манна-Уитни

( $p < 0,05$ ). Достоверно улучшились проявления стеатореи – ее отмечали лишь 21% больных 3 группы против 50,0% пациентов 1 группы и 38,5% пациентов 2 группы.

Таким образом, результаты наших исследований показали, что при проведении комплексной послеоперационной терапии больные достоверно реже предъявляли жалобы на вздутие и урчание в животе, тошноту, изменился характер стула – лишь небольшая часть больных (23,1%) через 6 месяцев наблюдения и 15,7% через 1 год после ПДР имели неустойчивый стул, кроме того достоверно улучшились показатели копрограммы, эластазного теста. Полученные результаты находят подтверждение и в данных литературы [13, 17].

## Заключение

Предоперационное ухудшение функции ПЖ является обратимым, и у большей части пациентов восстановление секреторной активности происходит в течение первого года после ПДР.

Интенсивность симптомов экзокринной недостаточности при проведении ферментозаместительной терапии значительно снижается.

Определение эластазы 1 позволяет объективно выявить экзокринную недостаточность ПЖ, наблюдаемую у больных, перенесших ПДР и назначить соответствующую терапию. Тест информативен и его следует шире использовать в клинической практике.

## Литература

1. Жерлов Г.К., Корнев А.Н., Кошель А.П. и соавт. К методике формирования панкреатоэнтероанастомоза при панкреатодуоденальной резекции // Вестник хирургии. – 2003. – Т. 162, №3. – С. 31–35.
2. Любимова Н.В., Патютко Ю.И., Косырев В.Ю., Кушлинский Н.Е. Значение исследования эластазы 1 в оценке секреторной функции поджелудочной железы после гастропанкреатодуоденальной резекции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Т. 135. – С. 42–44.
3. Роголь М.Л. Системные адаптационно-компенсаторные перестройки гастропанкреато-энтерального комплекса после панкреатодуоденальной резекции. – Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Краснодар, 1995.
4. Chen H.M., Yan Y.Y. et al. Pancreatoduodenectomy for chronic pancreatitis with an inflammatory mass of pancreatic head: preoperative and postoperative functional assessment // Hepato-gastroenterology. – 2003. – Vol. 50, N. 54. – P. 2213–2217.
5. Hamwi A., Veitl M., Maenner G. et al. Pancreatic elastase 1 in stool: variations within one stool passage and individual changes from day to day // Wien Kl. Wochenschr. – 2000. – Vol. 112, N.1. – P. 32–35.

6. Jang J.-Y., Kim S.-W., Park S.-G., Park Y.-H. Comparison of the functional outcome after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: Pancreatogastrostomy and pancreatojejunostomy // World. J. of Surg. – 2002. – Vol. 26, N. 3. – P. 366–371.
7. Leus J., Van-Biervliet S., Robberecht E. Detection and follow up of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: a review // Eur. J. Pediatr. – 2000. – Vol. 159, N8. – P. 563–568.
8. Loser C., Mollgaard A., Folsch U.R. Faecal elastase 1: A novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test // Gut. – 1996. – Vol. 39, N 4. – P. 580–586.
9. Lygidakis N.J., Jain S., Sacchi M., Vrahnos P. Reappraisal of a method of reconstruction after pancreatoduodenectomy // Hepato-Gastroent. – 2005. – Vol. 52, N 64. – P. 1077–1082.
10. Matsumoto J., Traverso L.W. Exocrine Function Following the Whipple Operation as Assessed by Stool Elastase // J. Gastroint. Surg. – 2006. – Vol. 10, N9. – P. 1225–1229.
11. Naruse S., Ishiguro H., Ko S.B.H. et al. Fecal pancreatic elastase: A reproducible marker for severe exocrine pancreatic insufficiency // J. Gastroent. – 2006. – Vol. 41, N9. – P. 901–908.
12. Ohtsuka T., Kitahara K., Matsuyama S. et al. Significance of pancreatic exocrine function in the perioperative management of pancreatoduodenectomy // Hepatogastroent. – 2006. – Vol. 53, N71. – P. 788–791.
13. Schmidt U., Simunek D., Piso P. et al. Quality of life and functional long-term outcome after partial pancreatoduodenectomy: pancreatogastrostomy versus pancreatojejunostomy // Ann. Surg. Oncol. – 2005. – Vol. 12, N6. – P. 467–472.
14. Tran T.C., van Hof G., Kazemier G. et al. Pancreatic fibrosis correlates with exocrine pancreatic insufficiency after pancreatoduodenectomy // Dig. Surg. – 2008. – Vol. 25, N4. – P. 311–318.
15. Witzigmann H., Max D., Uhlmann D. Outcome after duodenum-preserving pancreatic head resection is improved compared with classic Whipple procedure in the treatment of chronic pancreatitis // Surg. – 2003. – Vol. 134, N1. – P. 53–62.
16. Yamaguchi K., Yokohata K., Nakano K. et al. Which is a invasive pancreatic head resection: PD, PPPD, or DPPHR? // Dig Dis Sci – 2001. – Vol. 46, N2. – P. 282–288.
17. Yasuda H., Takada T., Toyota N. et al. Limited pancreatectomy: significance of postoperative maintenance of pancreatic exocrine function // Hepatobiliary Pancreat. Surg. 2000. – Vol. 7, N5. – P. 466–472.

## Контактная информация

Мария Александровна Бернштейн, аспирант Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, ассистент каф. факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова. 193232, г. Санкт-Петербург, пр. Большевиков, д. 30, к. 1, кв. 87, тел.: +7 (812) 442-50-93, 8 (921) 914-21-60, e-mail: mariabern79@mail.ru

Николай Юрьевич Коханенко, д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова