

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Винокурова Л. В.¹, Яшина Н. И.², Шустова С. Г.¹, Губина А. В.¹, Ткаченко Е. В.¹, Нилова Т. В.¹

¹ ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ, Москва

² Институт хирургии имени А. В. Вишневского

Винокурова Людмила Васильевна
111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
E-mail: vinokurova52@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Целью данного исследования явилось изучение степени тяжести экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ, состава ЖК и состояния гемостаза у лиц пожилого возраста. Обследовано 76 больных ХП (46 женщин, 30 мужчин), из них у 20 больных выявлен алкогольный панкреатит (АП) в возрасте от 30 до 55 лет, у 26 — отмечен билиарный панкреатит (БП), возраст больных составил 35–60 лет, у 30 — инволюционный панкреатит (ИП) от 60 до 74 лет, 15 человек (без признаков поражения желудочно-кишечного тракта) составили группу контроля. Диагноз ХП был поставлен на основании клинических данных, лабораторных и инструментальных исследований. В зависимости от этиологии хронического панкреатита выявлена различная степень нарушения экзокринной и эндокринной функций ПЖ. Более выражены данные изменения у больных АП, что зависело от тяжести заболевания и наличия осложнений. В дуоденальной желчи больных отмечено достоверно прогрессирующее снижение суммарного содержания ЖК, что зависело от уменьшения суммарного содержания конъюгатов. Выявленное качественное изменение состава ЖК может приводить к снижению всасывания экзогенного холестерина в кишечнике больных ХП, а также являться одной из причин влияющей на состояние экзокринной функции ПЖ. Особенно выражены данные изменения у больных ИП. У всех больных ХП наблюдалась гиперкоагуляция крови, которая сопровождалась уменьшением общей константы свертывания крови, повышением содержания Ф, увеличением индекса коагуляции и эластичности сгустка. Особенно выражены данные изменения у больных с осложненным течением заболевания и у лиц пожилого возраста. **Ключевые слова:** хронический панкреатит; экзокринная и эндокринная панкреатическая недостаточность; желчные кислоты.

SUMMARY

The aim of this study was to determine the severity of the exocrine and endocrine insufficiency of the pancreas, HC composition and state of homeostasis in the elderly patients. Was observed 76 patients with CP (46 females, 30 males), of whom 20 patients diagnosed alcoholic pancreatitis (AP) aged 30 to 55 years. At 26 patients was marked biliary pancreatitis (BP), age of patients was 35–60 years and at 30 was found involutional pancreatitis (IP) from 60 to 74 years, 15 people (with no signs of lesions of the gastrointestinal tract) consisted the control group. The diagnosis of CP was made on the basis of clinical data, laboratory and instrumental investigations. Depending on the etiology of chronic pancreatitis was revealed a different degree of impairment of exocrine and endocrine functions of pancreas. These changes were more pronounced in patients with AP, which depended on the severity of the disease and the presence of complications. In duodenal bile of patients was significantly progressive decrease in the total content of the HC, which depended on the reduction of the total content of the conjugates. Revealed a qualitative change in HC composition may reduce absorption of exogenous cholesterol in the intestine of patients with CP, and is one of the reasons affecting the state of the exocrine pancreas. These changes are especially pronounced in patients with IP. All patients with CP were observed on blood hypercoagulation, which was accompanied by a decrease in the overall constant blood clotting, increasing content of F, an increase in the index of coagulation and clot elasticity. Especially pronounced these changes were in patients with complicated disease and the elderly patients. **Keywords:** chronic pancreatitis; exocrine and endocrine pancreatic insufficiency; bile acids.

Хронический панкреатит (ХП) — это длительно текущее воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ), характеризующееся необратимыми морфологическими изменениями, которые приводят к появлению болевого синдрома и прогрессирующей функциональной недостаточности органа. Главным поздним осложнением ХП является сахарный диабет (СД) [1; 2].

Злоупотребление алкоголем, наличие заболеваний билиарной системы, старение являются наиболее частыми причинами ХП. С возрастом выделение ферментов ПЖ уменьшается на 20% [3]. В связи с общей тенденцией к постарению населения нарастает частота болезней пожилого возраста. В России доля лиц старше 60 лет составляет 16% [4].

Клиническая картина и лечение воспалительных заболеваний ПЖ у пожилых больных имеют свои особенности. Присутствие сопутствующих заболеваний влияет на тяжесть течения ХП. Возникает также необходимость проводить дифференциальный диагноз между ХП и раком ПЖ. Лечение ХП у пожилых направлено на устранение симптомов путем лечения СД и экзокринной недостаточности, так как в этой группе больных боль и другие симптомы выражены менее значительно [5].

Морфологические изменения ПЖ у лиц пожилого возраста похожи на изменения ПЖ при первичном ХП. Атрофия железы начинается с периферии, с поражением ацинусов и долек. Раньше всех изменяются мелкие протоки. Позднее появляются кальцификаты в больших протоках. Указанное сходство морфологических изменений с возрастными изменениями в ПЖ дало основание поставить вопрос о существовании особой формы панкреатита — старческого [6].

Кроме того, надо учитывать тот факт, что при ХП происходит изменение метаболизма холестерина и желчных кислот (ЖК) вследствие нарушения их всасывания в кишечнике [7]. Известно также о возрастных изменениях синтеза холестерина, что не может не сказываться на изменении количественного и качественного состава ЖК. При этом практически отсутствуют работы отражающие изменение состава ЖК у лиц пожилого возраста.

Недостаточно изучена также связь разных этиологических форм ХП и факторов риска развития СД. Мало известно о нарушении гемостаза при сочетании ХП и СД.

Поэтому целью данного исследования явилось изучение степени тяжести экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ, состава ЖК и состояния гемостаза у лиц пожилого возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 76 больных ХП (46 женщин, 30 мужчин), из них у 20 больных выявлен алкогольный панкреатит (АП) (возраст больных колебался от 30 до 55 лет), у 26 — отмечен билиарный панкреатит (БП), возраст больных составил 35–60 лет,

у 30 — инволюционный панкреатит (ИП), возраст — от 60 до 74 лет. 15 человек (без признаков поражения желудочно-кишечного тракта) составили группу контроля. Диагноз ХП был поставлен на основании клинических данных, лабораторных и инструментальных исследований.

В крови иммуноферментным методом определялся уровень секреции холецистокинина — ХЦК (стандартный набор реактивов фирмы *Peninsula Laboratories, Inc.*) В дуоденальном содержимом и сыворотке крови исследовался спектр ЖК (таурохолевой, объединенной фракции тауродиоксихолановых кислот, гликохолевой, объединенной фракции гликодиоксихолановых кислот, холевой, объединенной фракции диоксихолановых кислот и литохолевой кислоты) методом тонкослойной хроматографии на силикагеле [8]. В кале проводилось определение панкреатической эластазы (Е-1) иммуноферментным методом (стандартный набор реактивов фирмы *Shebo*, Германия). В сыворотке крови радиоиммунным методом с помощью стандартных наборов реактивов исследовали содержание С-пептида. Определение уровня фибриногена (Ф) проводили по методу Клаусса на коагулометре фирмы *Axiom* (Германия) с использованием набора реактивов *Boehringer Mannheim*. Графическую регистрацию динамики свертывания крови проводили на гемокоагулографе.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении клинических проявлений АП и ИП имелись следующие различия: при ИП болевой синдром менее выражен, чем при АП. Обычно нет связи между болевым синдромом и характером съеденной пищи. Атеросклеротическое поражение мезентериальных сосудов у больных ИП нередко сочетается с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью.

По данным компьютерно-томографического (КТ) исследования, при алкогольном панкреатите на начальных этапах развития ХП преобладали воспалительные изменения, а на поздних стадиях болезни выявлялись кальциноз и калькулез ПЖ. Выявлены следующие признаки воспалительных изменений по данным КТ: отек и увеличение размеров железы, инфильтрация клетчатки вокруг ПЖ с формированием кист, тромбоз магистральных сосудов. Для поздней стадии АП характерно образование обызвествленных участков (кальцификатов в ПЖ) и камней (конкрементов) в ее протоках. Структура ткани железы становилась неоднородной (рис. 1 а, б). Одновременно нарушалось внутриорганный кровообращение в железе. При контрастировании ткани железы медленно накапливала контрастный препарат. Степень накопления контрастного вещества зависела от выраженности фиброза. Чем выше степень фиброза, тем в более позднюю фазу исследования происходило максимальное

накопление контрастного препарата. Разрастание соединительной ткани выше мест сужения протоков способствовало образованию стенозов в протоковой системе. Ткань ПЖ постепенно атрофируется. Возможны сужения холедоха, развитие региональной портальной гипертензии (за счет тромбоза селезеночной вены и стеноза двенадцатиперстной кишки). При неполной обтурации протоков позади обтурированного участка могут формироваться мелкие ретенционные кисты — псевдокисты. Иногда происходит нагноение псевдокист либо образование огромных псевдокист, выходящих за пределы ПЖ.

Атеросклеротическое поражение сосудов ПЖ вызывало нарушение кровообращения. На стенках главных магистральных и панкреатических артерий выявлялись кальцинаты, просвет сосуда сужался. Возникала ишемия различных участков органа, приводящая к некрозу и фиброзу ПЖ. За счет жирового некроза в структуре органа в большей или меньшей степени появлялись участки жировой ткани,

которые способствовали развитию ишемического панкреатита. Отмечалось снижение накопления контрастного вещества тканью железы в участках фиброза и жирового перерождения ПЖ, уменьшение размеров органа (рис. 2 а, б).

У больных БП наблюдалось умеренное нарушение экзокринной функции ПЖ, уровень Е-1 снижался до $170,0 \pm 28,9$ мкг/г при норме $365,3 \pm 24,8$. В группе с АП и у 10 больных ИП было отмечено значительное снижение Е-1 соответственно до $78,4 \pm 6,3$ и $80,1 \pm 8,5$ мкг/г. В ходе исследования выявлено снижение уровня ХЦК при АП, БП и ИП соответственно до $0,33 \pm 0,03$; $0,45 \pm 0,03$; $0,37 \pm 0,02$ нг/мл при контроле $1,60 \pm 0,02$ нг/мл ($p < 0,05$).

В ходе исследования у всех больных ХП наблюдалось снижение секреции желчи и содержания в ней холестерина. Данные изменения прогрессируют в зависимости от этиологии ХП и возраста больных (рис. 3).

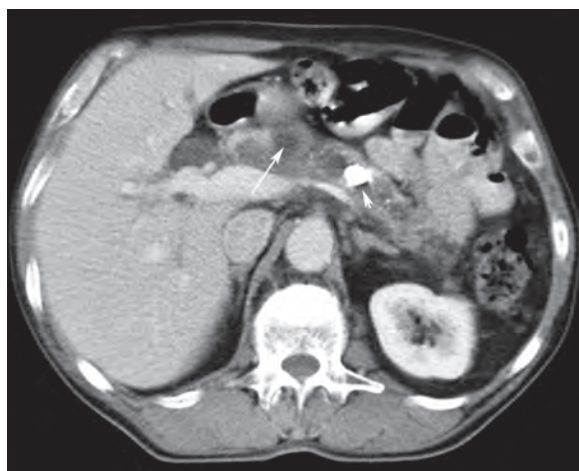


Рис. 1. Алкогольный панкреатит: а) головка поджелудочной железы увеличена, неоднородна; в структуре определяются множественные мелкие кисты (длинная стрелка) и кальцинаты (короткая стрелка); б) дистальные отделы поджелудочной железы атрофированы; панкреатический проток неравномерно расширен (длинная стрелка); в просвете протока конкремент (короткая стрелка)

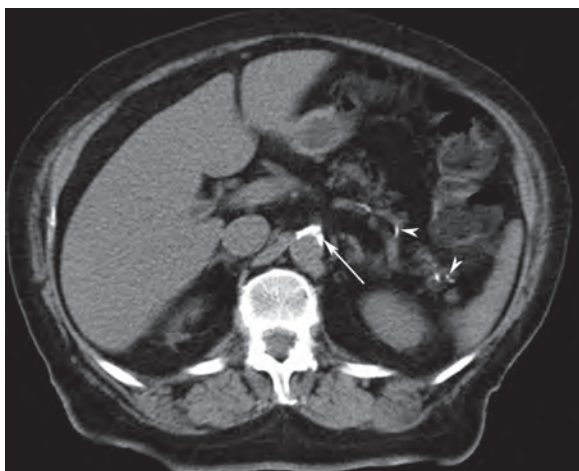
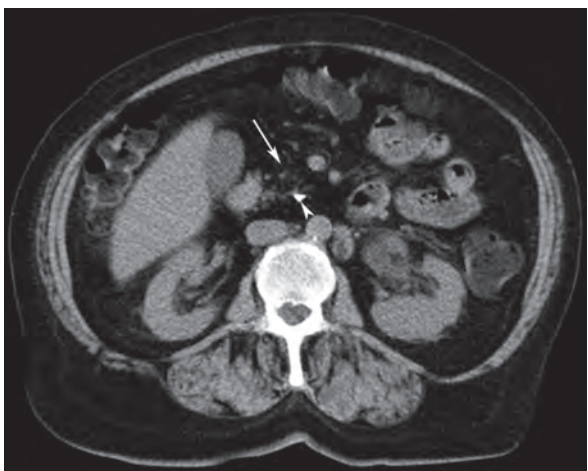


Рис. 2. Ишемический панкреатит: а) головка поджелудочной железы плохо визуализируется за счет наличия в структуре множественных участков жировой плотности (длинная стрелка); по задней поверхности головки определяется кальцинат (короткая стрелка); б) дистальные отделы железы без четких контуров; кальциноз в устье чревного ствола (длинная стрелка); кальциноз в селезеночной артерии (короткие стрелки)

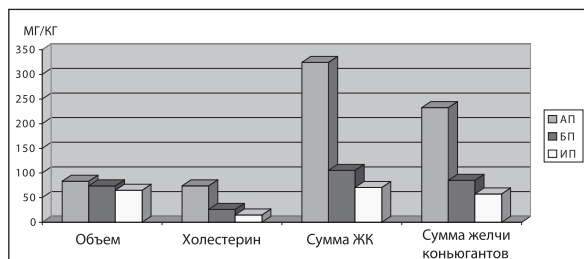


Рис. 3. Содержание компонентов желчи при различных этиологических формах хронического панкреатита

В дуоденальной желчи больных в зависимости от этиологии ХП и возраста отмечено статистически достоверное ($p < 0,05$) прогрессирующее снижение суммарного содержания ЖК от $12,7 \pm 3,2$ мг/кг за 30-минутный период секреции при АП до $2,76 \pm 0,29$ мг/кг при ИП.

Данные изменения связаны в основном с постепенным снижением суммарного содержания конъюгированных ЖК от повышенного в 2,3 раза содержания при АП ($8,44 \pm 2,02$ мг/кг) до существенно сниженного уровня при БП и ИП, что составило соответственно 85,1% и 57,5% от уровня контроля.

В дуоденальной желчи больных ХП были выявлены существенные изменения состава ЖК. При ИП наблюдалось значительное увеличение абсолютного и процентного содержания (процент от суммы ЖК)

суммарной фракции тауродиоксихолановых кислот до $22,8 \pm 9,1\%$ при контроле $9,5 \pm 1,2\%$ (табл. 1), увеличение данной фракции было особенно ощутимо в случаях сопутствующего СД II типа. По данным литературы, отмечено влияние тауродезоксихолата натрия на изменение концентрации ХЦК в крови, объема и концентрации бикарбонатов, экзокринной панкреатической секреции и уровня панкреатического полипептида [9].

Уменьшение процентного содержания конъюгатов холевой кислоты (табл. 1), выявленное у всех больных ХП (максимальное снижение таурохолевой кислоты отмечено при АП до $4,5 \pm 0,7\%$ при контроле $9,2 \pm 0,7\%$, а гликохолевой при ИП — соответственно в 2 раза по сравнению с контролем), может приводить к снижению всасывания экзогенного холестерина в кишечнике [10]. С другой стороны, описанные изменения в составе ЖК могут оказывать влияние на изменение концентрации секретина в крови больных ХП [9].

Значительный рост суммарного содержания свободных ЖК как в желчи, так и в сыворотке больных ХП связан в основном с существенным увеличением содержания свободной холевой кислоты. Максимальное увеличение холевой кислоты отмечено в желчи (у больных АП в 9,7 раза) и в сыворотке (у больных ИП до $20,6 \pm 6,1\%$ при контроле $5,2 \pm$

Таблица 1

СОДЕРЖАНИЕ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ В ЖЕЛЧИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ				
Содержание фракций ЖК (в % от суммы ЖК) (соотношение в ед.)	Контроль, $n = 10$	АП, $n = 8$	БП, $n = 12$	ИП, $n = 9$
Конъюгированные ЖК				
1. Таурохолевая	$9,2 \pm 0,7$	$4,5 \pm 0,7^*$	$7,3 \pm 1,3$	$6,5 \pm 0,5$
2. Тауродиоксихолановые ЖК	$9,5 \pm 1,2$	$10,2 \pm 1,6$	$15,0 \pm 2,3$	$22,8 \pm 9,1$
3. Гликохолевая	$36,4 \pm 2,4$	$24,1 \pm 1,6$	$23,7 \pm 3,7^*$	$18,3 \pm 5,2^*$
4. Гликодиоксихолановые ЖК	$44,0 \pm 2,8$	$31,3 \pm 2,8$	$23,0 \pm 2,7^*$	$21,2 \pm 5,5^*$
Свободные ЖК				
5. Холевая	$2,5 \pm 0,6$	$24,2 \pm 4,7^*$	$17,4 \pm 3,5^*$	$11,3 \pm 3,4^*$
6. Диоксихолановые ЖК	$1,3 \pm 0,4$	$2,1 \pm 0,6$	$1,7 \pm 0,5$	$0,8 \pm 0,3$
7. Литохолевая	$3,1 \pm 1,0$	$3,6 \pm 0,9$	$10,8 \pm 3,0^*$	$12,4 \pm 3,5^*$
Глицин/тауриновый коэффициент	$4,6 \pm 0,4$	$4,5 \pm 0,8$	$2,6 \pm 0,5^*$	$2,8 \pm 1,3$

Примечание: * — достоверность по отношению к контролю ($p < 0,05$).

Таблица 2

ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЯ ИНДЕКСА КОАГУЛЯЦИИ (CL), ОБЩЕЙ КОНСТАНТЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ (Т), ЭЛАСТИЧНОСТИ СГУСТКА (Е) И ФИБРИНОГЕНА (Ф) У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ					
Группы	Возраст	CL (ед.)	Т (мин.)	Е (ед.)	Ф (мг/л)
Контроль, $n = 20$	30–55	$4,74 \pm 0,30$	$34,50 \pm 3,50$	$109,20 \pm 10,00$	$5,08 \pm 1,80$
1. ХП, $n = 50$	30–60	$8,12 \pm 0,8^*$	$21,30 \pm 3,50^*$	$185,70 \pm 14,00^*$	$4,30 \pm 2,40$
2. ХП, $n = 25$	61–74	$11,60 \pm 1,07^*$	$18,44 \pm 2,00^*$	$168,90 \pm 15,00^*$	$4,90 \pm 2,50$
3. ХП с осложнениями, $n = 20$	30–60	$12,58 \pm 2,10^*$	$14,82 \pm 2,20^*$	$258,00 \pm 20,00^*$	$5,36 \pm 2,30$

Примечание: * — достоверность по отношению к контролю ($p < 0,05$).

1,7%, $p < 0,02$). В желчи больных БП и ИП отмечено существенное увеличение по сравнению с контролем процентного содержания литохолевой кислоты (табл. 1). Данные изменения могут являться одной из основных причин снижения синтеза ЖК в печени больных данных групп, а также способствовать увеличению литогенных свойств желчи. В ходе исследования при БП и ИП отмечено снижение глицин/тауринового коэффициента соответственно до $2,6 \pm 0,5$ и $2,8 \pm 1,3$ ед. при контроле $4,6 \pm 0,4$ ед. Выявленные изменения свидетельствуют о снижении в печени больных данных групп конъюгации ЖК с глицином.

Таким образом, у больных ХП в зависимости от возраста и этиологии отмечены существенные изменения секреции, синтеза и конъюгации ЖК.

Состояние эндокринной функции ПЖ у больных ХП зависит от тяжести морфологических изменений в ткани ПЖ. Так, у больных АП с осложненным течением заболевания (осложнения выявлялись в 70% — кисты, кальциноз, псевдотуморозная форма ХП) наблюдалась развернутая клиническая картина СД в 30% случаев. Содержание С-пептида в крови данной группы составляло $558,1 \pm 82,9$ пМ при контроле $846,0 \pm 62,2$ пМ ($p < 0,05$).

В то же время у больных БП и ИП сахарный диабет как осложнение ХП не наблюдался. У части больных выявлялся СД II типа и уровень С-пептида был в пределах нормальных значений.

В группе больных ХП выявлена активация фактора крови — фибриногена (Ф), что является одной из главных причин нарушений реологических свойств крови (табл. 2).

Гиперкоагуляция сопровождается уменьшением общей константы свертывания крови (особенно выраженной у больных ХП с осложнениями и у пожилых лиц), а также повышением в 2,5 раза содержания Ф. Уменьшение константы свертывания крови, которая отражает всю фазу коагуляции Ф, свидетельствует о повышении уровня Ф в сыворотке крови. Это является одной из причин нарушения реологических свойств крови и подтверждается

наличием отрицательной корреляции между содержанием Ф и константой коагуляции ($r = -0,68$). У больных с осложнениями индекс коагуляции увеличен (в 3 раза). Эластичность сгустка по данным тромбоэластограммы повышена в 2,5 раза у больных с осложнениями и у пожилых больных с ХП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным КТ-исследования, для ИП характерны признаки атрофии с выраженным фиброзом и жировым перерождением ПЖ, кальциноз и сужение магистральных сосудов. АП проявляется кальцинозом, увеличением ПЖ, билиарной и панкреатической гипертензией. Выявляются постнекротические кисты различного диаметра.

В зависимости от этиологии хронического панкреатита и возраста больных выявлена различная степень нарушения экзокринной и эндокринной функций ПЖ. Более выражены данные изменения у больных АП, что зависело от тяжести заболевания и наличия осложнений. При ИП сахарный диабет был преимущественно II типа.

В дуоденальной желчи больных ХП отмечено достоверно прогрессирующее снижение суммарного содержания ЖК, что зависело от уменьшения суммарного содержания конъюгатов. Выявленное качественное изменение состава ЖК может приводить к снижению всасывания экзогенного холестерина в кишечнике больных ХП, а также являться одной из причин, влияющих на состояние экзокринной функции ПЖ. Особенно выражены данные изменения у больных ИП.

У всех больных ХП наблюдалась гиперкоагуляция крови, которая сопровождалась уменьшением общей константы свертывания крови, увеличением индекса коагуляции и эластичности сгустка. Более значительно выражены данные изменения у больных с осложненным течением ХП, а также при ИП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Icks A., Haastert B., Giani G. et al. Low fecal elastase-1 in type I diabetes mellitus // Z. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 39. — P. 823–830.
2. Rathmann W., Haastert B., Icks A. et al. Low fecal elastase-1 concentrations in type 2 diabetes mellitus // Scand. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 36. — P. 1056–1061.
3. Andren-Sandberrg A., Hardt P. D. Giessen international workshop on interactions of exocrine and endocrine pancreatic diseases // Jop. J. Pancreas (Online). — 2005. — Vol. 6, № 4. — P. 382–405.
4. Шебалин А. В. Основы геронтологии. — Новосибирск, 2005. — 73 с.
5. Uomo G. Inflammatory pancreatic diseases in older patients: recognition and management // Drugs Aging. — 2003. — Vol. 20, № 1. — P. 59–70.
6. Amman R., Sulser H. Die «senile» chronische Pankreatitis — eine neue nosologische Einheit? // Schweiz. Med. Wschr. — 1976. — Vol. 106. — № 13. — S. 429–437.
7. Накамура Т., Тандо Ю., Цудзино М. и др. Исследование динамики содержания жиров, нейтральных стероидов, желчных кислот и карбоновых кислот с короткой цепью в фекалиях пациентов с хроническим панкреатитом // Клини. мед. — 1996. — № 4. — С. 35–37.
8. Крюкова Л. В. Индивидуальные желчные кислоты сыворотки крови и желчи крыс при различном функциональном состоянии печени // Акт. вопр. гастроэнтерологии. — М., 1972. — Вып. 5. — С. 421–429.
9. Riepl R. L., Lehnert P. The role of bile in the regulation of exocrine pancreatic secretion // Scand. J. Gastroenterol. — 1992. — Vol. 27. — P. 625–631.
10. Borgstrom B. Bile salts — their physiological functions in the gastrointestinal tract // Acta Med. Scand. — 1974. — Vol. 196, № 1. — P. 1–10.