

ПАНКРЕАТИТ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Губергриц Н. Б., Лукашевич Г. М., Голубова О. А., Фоменко П. Г.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Губергриц Наталья Борисовна

83001, Украина, Донецк, пр. Гринкевича, д. 8, кв. 3

Тел.: +(38 050) 326 9074

E-mail: nbg@pisem.net

РЕЗЮМЕ

В статье представлены обзор литературы и собственные данные о патогенезе панкреатита и вторичной панкреатической недостаточности при различных заболеваниях тонкой и толстой кишки. Особое внимание уделено панкреатической недостаточности при целиакии, воспалительных заболеваниях кишечника. Обоснованы основные направления терапии панкреатита и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при патологии кишечника.

Ключевые слова: поджелудочная железа; панкреатит; панкреатическая недостаточность; целиакия; воспалительные заболевания кишечника.

SUMMARY

In article review of the literature and own data about pathogenesis of pancreatitis and secondary pancreatic insufficiency in various diseases of small and large intestines is presented. The special attention is given to pancreatic insufficiency in celiac disease and in inflammatory bowel disease.

The main directions of pancreatitis and exocrine pancreatic insufficiency therapy are grounded.

Keywords: pancreas; pancreatitis; pancreatic insufficiency; celiac disease; inflammatory bowel disease.

В настоящее время в литературе, касающейся внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ), основное внимание уделяется первичной недостаточности, то есть такой, которая развивается вследствие поражения паренхимы железы различными патологическими процессами. Конечно, чаще это панкреатиты, муковисцидоз, крупные кистозные образования. При этих заболеваниях уменьшается объем функционально полноценной паренхимы ПЖ, вследствие чего она не способна продуцировать должное количество ферментов и бикарбонатов. Изучены многие аспекты первичной панкреатической недостаточности, хотя ряд вопросов требует дальнейшего исследования. В то же время вторичной панкреатической недостаточности уделяется мало внимания в литературе и на практике. Тем не менее количество больных, имеющих вторичную недостаточность ПЖ, очень велико, так как эта недостаточность развивается вследствие целого ряда заболеваний других органов пищеварения (при холестазах, гипоацидности, хронической абдоминальной ишемии, патологии тонкой и толстой кишки). Кроме того, вторичная панкреатическая недостаточность негативно влияет

на состояние больного, затрудняет диагностику и лечение основного заболевания, делает терапию менее эффективной. В связи с этим мы решили разобрать патогенез, некоторые аспекты диагностики, дифференциальной диагностики и лечения вторичной панкреатической недостаточности, развивающейся у пациентов с различной патологией тонкой и толстой кишки.

Воспалительно-дистрофические и атрофические изменения слизистой двенадцатиперстной кишки (ДПК), тощей и подвздошной кишки при целиакии и других заболеваниях приводят к недостаточной активации панкреатических протеаз из-за снижения продукции энтерокиназы, а также к уменьшению выработки дуоденальной и тонкокишечной слизистой холецистокинина-панкреозимина под влиянием компонентов химуса. В результате снижается стимуляция внешней секреции ПЖ, развивается энтерогенная панкреатическая недостаточность.

Панкреатические ферменты участвуют не только в полостном, но и в мембранном пищеварении, так как они абсорбируются на мембране щеточной каймы энтероцитов. Недостаточность мембранного

пищеварения развивается и при дефиците кишечных ферментов в случае патологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки, и при дефиците ферментов ПЖ [9].

Попадание в толстую кишку остатков недостаточно переваренной пищи в связи с дефицитом панкреатических ферментов стимулирует пролиферацию в ней бактериальной флоры, за счет которой происходит их расщепление (дисбиоз толстой кишки) с возможным последующим ретроградным проникновением соответствующей бактериальной флоры в тонкую кишку (в норме содержащую незначительное количество микроорганизмов) через баугиниевую заслонку. Формированию цекоилеального рефлюкса способствует повышение давления в полости толстой кишки в связи со скоплением в ней газообразных продуктов расщепления недостаточно усвоенной пищи. Синдром избыточного обсеменения бактериальной флорой тонкой кишки может наблюдаться и при значительном снижении желудочной секреции (гастриты, резекция желудка). Продукты бактериального расщепления недостаточно усвоенной пищи (индол, скатол, фенол, крезол, сероводород, углекислый газ, водород, аммиак и др.) и эндотоксины бактерий могут усиливать перистальтическую активность кишечника с ускорением пассажа по нем пищи, что уменьшает время контакта панкреатических ферментов с пищевыми веществами в сфере полостного и мембранного пищеварения. В результате ухудшается их переваривание (еще один компонент патогенеза энтерогенной панкреатической недостаточности). Важную роль в патогенезе этой недостаточности играет снижение pH в просвете кишки при синдроме избыточного бактериального роста (СИБР), из-за чего имеющиеся в этом просвете панкреатические ферменты (как собственные, так и поступившие с ферментными препаратами) частично или даже полностью инактивируются. Продукты бактериального расщепления пищи в кишечнике могут вести к органическим изменениям его слизистой (дистрофия, воспаление), в результате чего может ухудшаться всасывание конечных продуктов расщепления пищевых веществ под влиянием ферментов ПЖ и тонкой кишки. Этому также способствуют образующиеся в избытке при бактериальном обсеменении начальных отделов тонкой кишки деконъюгированные желчные кислоты, которые оказывают повреждающее действие на ее слизистую оболочку. В связи с нарушением гидролиза жиров страдает всасывание жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К). На почве дефицита витамина D и избыточного выведения кальция может развиваться остеопороз, появляться боли в костях [3].

Примером дуодено- и энтерогенной панкреатической недостаточности может служить **целиакия**.

Впервые снижение внешней секреции ПЖ при целиакии описано D. A. Dreiling в 1957 году. Частота панкреатической недостаточности при целиакии варьирует, по данным различных авторов,

в зависимости от применявшихся ими функциональных тестов. Так, P. T. Regan и соавт. (1980) выявили панкреатическую недостаточность у половины больных целиакией, причем в 10% случаев эта недостаточность была тяжелой [50]. A. Carroccio и соавт. (1991) обнаружили, что при целиакии в 22,7% случаев снижена продукция трипсина и /или липазы по результатам секретин-церулеинового теста [20]. А позже те же авторы выявили уменьшение содержания химотрипсина в кале у 37% больных целиакией [52].

Кроме описанного выше нарушения регуляции внешней секреции ПЖ, при целиакии в развитии панкреатической недостаточности имеют значение и другие факторы: трофологическая недостаточность, возможность развития аутоиммунного или другого варианта (алкогольного, идиопатического) панкреатита, увеличение количества D леток в слизистой тонкой кишки (соматостатин подавляет внешнюю секрецию ПЖ), снижение продукции гастрина, панкреатического полипептида [6].

Доминирующее значение снижения стимуляции внешней секреции ПЖ в патогенезе панкреатической недостаточности при целиакии подтверждается результатами работы A. Carroccio и соавт. (1991) [20]. При введении стимуляторов секреции ПЖ парентерально дебит химотрипсина у больных и до, и после лечения не имел достоверных отличий от здоровых (рис. 1). То есть ПЖ больных способна производить нормальное количество ферментов, но оно снижено при пищевой стимуляции, которая реализуется через выработку секретина и холецистокинина-панкреозимина слизистой ДПК. Действительно, содержание химотрипсина в кале у тех же больных без применения парентеральных стимуляторов было достоверно уменьшено (рис. 2) [20].

Нарушение регуляции внешней секреции ПЖ при целиакии объясняют еще двумя механизмами. Учитывая, что атрофия слизистой тонкой кишки является гиперрегенераторной, характеризуется повышением митотической активности в криптах, то предполагают увеличение количества не только энтероцитов, но и D леток. Причем продукция ими соматостатина увеличивается только в слизистой тонкой кишки, что изменяет паракринную регуляцию внешней секреции ПЖ. Соматостатин влияет на продукцию секретина и холецистокинина-панкреозимина дуоденальной слизистой. Этот механизм наряду со снижением продукции этих интестинальных гормонов из-за атрофии слизистой ДПК также имеет существенное значение в развитии панкреатической недостаточности при целиакии [5; 20]. Однако повышенная продукция соматостатина имеет и другие последствия. Из-за гиперпродукции этого гормона уменьшается уровень гастрина, причем это снижение носит функциональный характер, так как количество G-клеток в желудке не уменьшается [5].

В этой связи необходимо отметить, что гастрин и холецистокинин относятся к одному семейству гастроинтестинальных гормонов и имеют некоторые

общие детерминанты, а рецепторы к холецистокинину реагируют и на гастрин [2; 21; 51]. Следовательно, при изменениях уровня гастрина в крови с большой вероятностью изменяется панкреатическая секреция [4]. Кроме того, холецистокининовые рецепторы реагируют и на соляную кислоту. Вообще выделяют три типа холецистокининовых рецепторов. ССК-А-рецепторы участвуют в нутритивной стимуляции высвобождения холецистокинина, то есть стимулируются жирами химуса; ССК-В-рецепторы принимают участие в секреции панкреатических ферментов при орошении полости ДПК растворами соляной кислоты и некоторых аминокислот; ССК-Г-рецепторы тропны к гастрину [2].

Исходя из влияния гастрина на продукцию холецистокинина, становится понятным, что при снижении продукции гастрина при целиакии снижается холецистокининовая стимуляция ПЖ, что также вносит свой вклад в развитие панкреатической недостаточности.

При целиакии повышается продукция вазоактивного интестинального пептида (ВИП), что может привести к нарушениям микроциркуляции в ткани ПЖ и также к снижению ее внешней секреции [5].

Трофологическая недостаточность, характерная для целиакии, сопровождается нарушением функции всех пищеварительных желез, в том числе ПЖ, снижением толерантности к компонентам химуса, дестабилизацией клеточных мембран (повышается вероятность острого панкреатита (ОП) или обострения хронического панкреатита — ХП) [6].

Возможность развития аутоиммунного панкреатита при целиакии подтверждается данными U. Volta и соавт. (1997) [39]. Авторы обнаружили у 26% больных целиакией антитела хотя бы к одной из следующих тканей: к щитовидной железе (21%), к париетальным клеткам слизистой желудка (11%), к коре надпочечников (4%), к островковым клеткам ПЖ (3%). Кроме того, у 21% больных целиакия сочетается с аутоиммунными заболеваниями (сахарным

диабетом I типа, тиреоидитом, аутоиммунным гепатитом и др.).

Хотя клиника ХП при целиакии маскируется сходными проявлениями основного заболевания, но у 29% взрослых и у 26% детей с целиакией имеет место подъем показателей амилазы и /или липазы крови, у 69% — трипсина крови, у 19% — эластазы лейкоцитов. Наличие ХП при целиакии способствует развитию тяжелой трофологической недостаточности [56].

Необходимо отметить, что возможны ошибки — гипердиагностика панкреатита при целиакии. Это может быть связано с тем, что при целиакии в ряде случаев развивается макроамилаземия, когда также выявляется значительное повышение показателей амилазы крови [33; 54].

Вообще макроамилаземия с гиперамилаземией обнаруживается при различных заболеваниях, сопровождающихся нарушениями всасывания [28; 32; 57; 59]. Предполагают, что амилаза может связываться с иммуноглобулинами в просвете кишки при различных ее заболеваниях. Вследствие повышенной проницаемости тонкой кишки образованный таким образом макроамилазный комплекс проникает в кровоток и циркулирует в нем [30; 34].

Данные об исчезновении макроамилазы из сыворотки больных целиакией после назначения аглютеновой диеты [18; 29; 34; 58] согласуются с зависимостью между образованием макроамилазы и атрофией слизистой оболочки и другими изменениями в результате мальабсорбции. Интересно, что при целиакии описывают также макролипазмию [56]. Однако не удается обнаружить хотя бы один случай гиперамилазной макроамилаземии при болезни Крона [26].

Важно, что в отсутствие ХП панкреатическая недостаточность при целиакии обратима

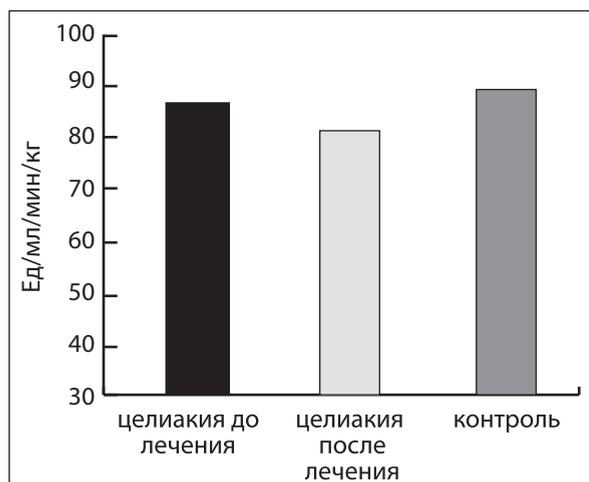


Рис. 1. Дебит химотрипсина в дуоденальном содержимом по результатам секретин-церулеинового теста у больных целиакией (по A. Carroccio и соавт., 1991 [20])

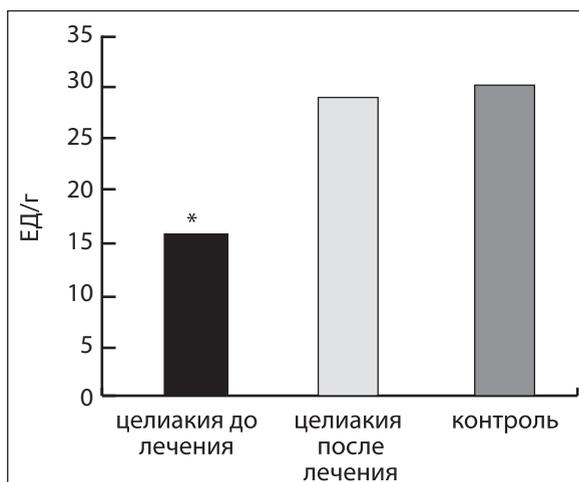


Рис. 2. Содержание химотрипсина в кале у больных целиакией (по A. Carroccio и соавт., 1991 [20])

* Различия статистически достоверны.

при условии эффективного лечения основного заболевания (аглютенная диета), что объясняется улучшением функционального состояния слизистой тонкой кишки и увеличением продукции секретина и холецистокинина-панкреозимина. А. Carroccio и соавт. (1997) выявили снижение фекального химотрипсина у 36,9% больных до лечения, у 26,1% — через 30 дней от начала лечения и только у 4,3% больных — через 60 дней от его начала (рис. 3) [52].

Панкреатическая недостаточность является одной из причин недостаточной эффективности лечения целиакии. Так, Е. Ю. Губская (2008) показала, что по результатам изучения фекальной панкреатической эластазы-1 у больных с целиакией выявляется энтерогенная панкреатическая недостаточность, причем в ряде случаев эта недостаточность достигает тяжелой степени. Та же автор доказала, что в лечении целиакии целесообразно сочетать аглютенную диету с назначением Креона 25000 три раза в день [1].

Результаты Е. Ю. Губской подтверждают и другие авторы. Р. Т. Regan и соавт. (1980) также считают, что основная причина недостаточного эффекта аглютенной диеты при целиакии — панкреатическая недостаточность [50]. А. Carroccio и соавт. (1997) отметили, что больные с исходными низкими показателями фекального химотрипсина хуже набирают вес на аглютенной диете [52]. Те же авторы показали, что чем ниже уровень исходного фекального химотрипсина, тем меньше прирост веса после назначения диеты ($r = -0,56$). Авторы сделали вывод, что низкий химотрипсин в кале перед началом аглютенной диеты — предиктор недостаточной эффективности лечения и необходимости назначения Креона [52]. Так, если прирост массы тела больных целиакией через 30 дней от начала соблюдения диеты без назначения Креона составил 732 ± 399 г, то при приеме Креона — 1131 ± 461 г ($p < 0,006$) (рис. 4) [44].

Мы также с помощью фекального эластазного теста диагностировали легкую панкреатическую недостаточность у 15,6%, умеренную — у 3,1%, тяжелую — у 3,1% больных целиакией. В 15,7% случаев аглютенная диета была недостаточно эффективной. Результат лечения у этих больных значительно улучшился при назначении Креона в дозе 90–120 тыс. ЕД FIP в сутки (рис. 5) [23]. Учитывая, что СИБР присутствует у подавляющей части больных целиакией, положительный эффект имеет деконтаминация ДПК рифаксимином. Это способствует также улучшению результатов лечения Креоном.

У больных с целиакией снижается не только внешнесекреторная функция ПЖ, но и сократительная функция желчного пузыря. Эти нарушения объясняют снижением секреции секретина, холецистокинина-панкреозимина и других кишечных гормонов слизистой ДПК и тощей кишки. Так, определение ферментов ПЖ в дуоденальном содержимом после гормональной стимуляции панкреозимином показало, что скорость секреции амилазы, липазы и трипсина у больных целиакией с синдромом нарушенного всасывания III степени снижена более чем в 2 раза по сравнению с нормой [8]. При этом наблюдали замедленную секрецию ферментов ПЖ, в результате которой ферменты поступали в просвет кишки асинхронно с химусом. В результате нарушения регуляции снижается скорость гидролиза компонентов химуса и повышается осмотическое давление в полости кишки. Возникающие нарушения кишечного пищеварения усугубляются снижением продукции ферментов [8]. Кроме того, Л. М. Крумс было показано, что при целиакии в ответ на пищевой раздражитель желчный пузырь совсем не сокращается, а после применения церулеина парентерально выделяется желчь с высокой концентрацией холевой кислоты, что свидетельствует о выраженном застое желчи из-за атонии желчного пузыря [8]. В результате дефицита желчных кислот в просвете кишки присоединяются

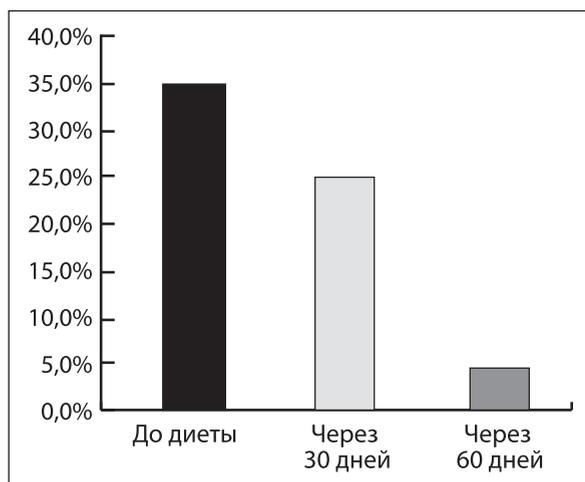


Рис. 3. Частота снижения показателей фекального химотрипсина в процессе соблюдения аглютенной диеты больными целиакией (по А. Carroccio и соавт., 1997 [52])

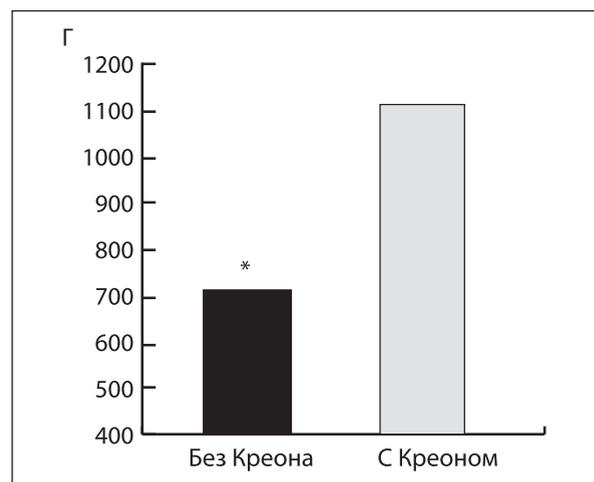


Рис. 4. Прирост веса (г) через 30 дней после начала соблюдения аглютенной диеты (по А. Carroccio и соавт., 1995 [44])
* Различия статистически достоверны.

механизмы билиогенной панкреатической недостаточности. В свою очередь, неабсорбированные в тонкой кишке жирные кислоты с длинной углеводной цепью тормозят всасывание воды и натрия, что приводит к диарее [8].

В просвете тощей кишки у больных целиакией появляется большое количество условно патогенной, симбионтной микрофлоры и грибов. Бактериальное обсеменение вызывает у 69% больных появление в проксимальном отделе тонкой кишки свободных желчных кислот и уменьшение доли конъюгированных желчных кислот. Преждевременная бактериальная деконъюгация желчных кислот с образованием свободных желчных кислот, обладающих detergentными свойствами, также вносит свой вклад в нарушение ассимиляции жиров, натрия и воды, усугубляя диарею [8].

Безусловно, энтерогенная панкреатическая недостаточность в сочетании с мальабсорбцией развивается не только при атрофическом дуодените и целиакии, но и при ряде других заболеваний тонкой кишки, после ее обширных резекций. При резекциях тонкой кишки, кроме описанных выше механизмов энтерогенной панкреатической недостаточности, имеют значение уменьшение поверхности абсорбции ферментов ПЖ и асинхронизм пассажа химуса, желчных кислот и панкреатических ферментов [31]. При сочетании энтерогенной недостаточности и мальабсорбции, характерном для заболеваний тонкой кишки, развиваются многочисленные симптомы мальассимиляции пищевых веществ, то есть трофологической недостаточности.

Лечение энтерогенной панкреатической недостаточности, безусловно, прежде всего должно быть

основано на терапии основного заболевания. Как правило, ферментные препараты (Креон) оказывают достаточный эффект лишь на фоне или после проведения такого лечения. Так, при СИБР для реализации действия ферментных препаратов необходимо, как было указано выше, прежде всего провести деконтаминацию тонкой кишки (например, рифаксимин). При целиакии необходимо сочетать аглютеновую диету и терапию Креоном (в случае снижения результатов фекального эластазного теста). При болезни Крона, сопровождающейся и энтерогенной панкреатической недостаточностью, и потерей желчных кислот, важно проводить патогенетическую терапию основного заболевания (топические кортикостероиды — Буденофальк; месалазин — Салофальк и т. д.).

При заболеваниях тонкой кишки развивается не только энтерогенная панкреатическая недостаточность, но и нарушения всасывания и мембранного пищеварения. Нарушение всасывания развивается при повреждении систем активного транспорта, обеспечивающих поступление в кровь аминокислот, глюкозы, жирных кислот, витаминов, минеральных веществ и воды [7].

Нарушение мембранного пищеварения клинически проявляется плохой переносимостью пищевых веществ, содержащих те олигомеры, переваривание которых нарушено. Пищевая непереносимость (интолерантность), обусловленная недостаточностью мембранного пищеварения, развивается только при дефиците собственно кишечных (а не адсорбированных панкреатических) мембранных ферментов.

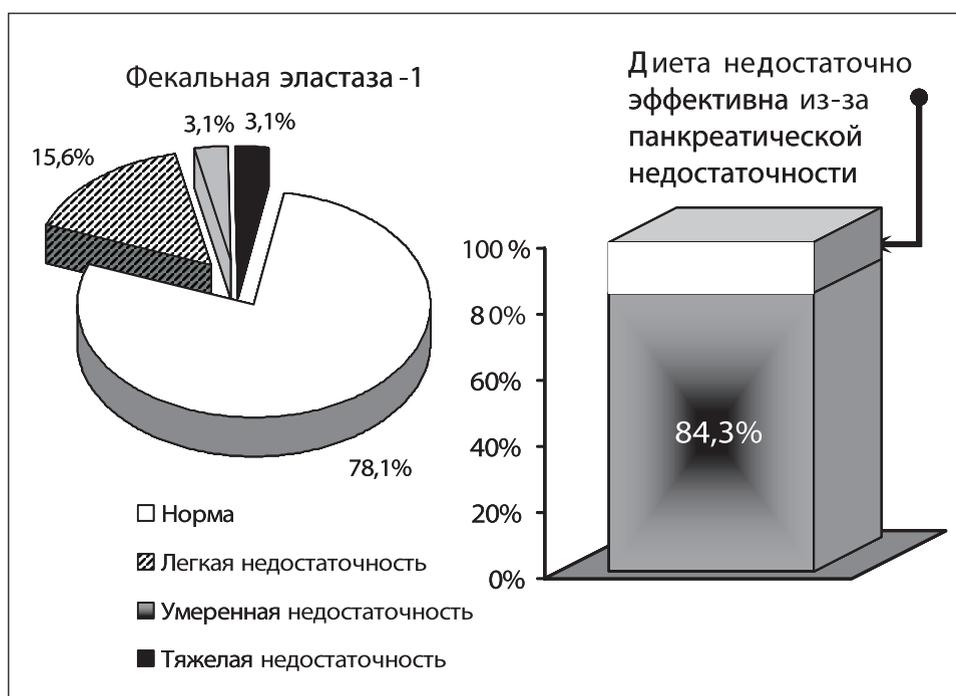


Рис. 5. Результаты изучения показателей фекальной эластазы-1 у больных целиакией и результаты применения аглютеновой диеты (по N. B. Gubergrits, 2009 [23])

Чаще всего речь идет о недостаточности кишечных карбогидраз и плохой переносимости лактозы, трегалозы, сахарозы и других дисахаридов. Нарушение мембранного пищеварения наблюдается у больных с атрофией слизистой оболочки тонкой кишки. Тем не менее чаще этот тип мальдигестии протекает без нарушений всасывания и проявляется лишь непереносимостью одного или нескольких пищевых веществ [7].

При воспалительных заболеваниях толстой кишки также может формироваться панкреатическая недостаточность. Причем в этом случае она чаще является первичной, то есть связана с развитием панкреатита. Доказано, что при неспецифическом язвенном колите (НЯК) и болезни Крона панкреатит обычно протекает субклинически, то есть без выраженного болевого синдрома, но с постепенным снижением функции ПЖ.

Данные о частоте ОП и ХП при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) крайне разноречивы. D. Nedin и соавт. (2004) при наблюдении за 50 больными НЯК и болезнью Крона в течение 9 лет диагностировали ОП только в 2% случаев [36]. Несколько чаще развивается ОП у детей: при наличии НЯК — в 4,5%, а при болезни Крона — в 5,1% случаев [55]. Хотя и у взрослых, страдающих НЯК, некоторые авторы отмечают достаточно высокую частоту развития ОП — 14% [12]. Частота панкреатита при НЯК и болезни Крона сходна [22]. Однако по мере увеличения длительности болезни Крона частота ХП увеличивается. Так, Y. Oishi и соавт. (2004) при длительности болезни Крона до 5 лет диагностировали ХП в 5,2% случаев, а при анамнезе более 10 лет несколько чаще — в 6,3% случаев. Однако те же авторы не выявили зависимости структурных изменений ПЖ от тяжести течения болезни Крона либо от того, какой лекарственный препарат был назначен [10].

Считают, что частота ХП при ВЗК выше, чем частота ОП. ХП диагностируют в клинике в 15–16% случаев. Как правило, ХП прогрессирует медленно, хотя может развиваться тяжелая внешнесекреторная недостаточность ПЖ, при которой следует назначать Креон 40000 [25].

Обратная частота, то есть частота ВЗК при идиопатическом рецидивирующем ОП, очень мала (не более 1%), то есть соответствует случайному сочетанию двух заболеваний [49].

Сведения о частоте изменений протоковой системы ПЖ при ВЗК также противоречивы. По данным M. Barthet и соавт. (2006), частота этих изменений составляет 10,8% и не зависит от того, переносил ли больной ОП в прошлом. Изменения протоков чаще всего носят характер неравномерности их просвета или формирования непродолжительных стенозов главного протока, его небольшого расширения (не более 4 мм). Небольшую частоту изменений протоков при ВЗК связывают с более поздним вовлечением в патологический процесс протоков ПЖ по сравнению с ее паренхимой [22]. В частности,

M. Raimondo и соавт. (2004) показали, что с помощью эндосонографии изменения паренхимы ПЖ при ВЗК удается обнаружить в 74% случаев, а изменения протоков с помощью эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) — только в 29% случаев [48]. Возможно, такие различия связаны со значительно более высокой чувствительностью эндосонографии. Наличие и выраженность изменений протоков ПЖ не зависят от активности заболевания кишечника и уровня панкреатических ферментов в крови; они также не коррелируют с выраженностью панкреатической недостаточности [22; 43]. В ряде случаев сужение панкреатических протоков, неравномерность их просвета обусловлены перидуктальным воспалением. N. Ectors и соавт. (1997) выявили перидуктальные лимфоцитарные инфильтраты, перилобулярный фиброз и фиброз ацинусов ПЖ у больных с ВЗК [37]. Эти изменения характерны для аутоиммунного поражения ПЖ. N. Toda и соавт. (2005) при магнитно-резонансной холангиопанкреатографии, проведенной 79 больными НЯК, выявили изменения протоков ПЖ в 16,4% случаев, причем сужение главного протока было обнаружено в 6,3%, расширение — в 3,8%, неравномерность просвета — в 6,3% случаев [41]. Подобные изменения также могут свидетельствовать об аутоиммунном панкреатите.

При аутопсии изменения ПЖ находят в 38–53% случаев воспалительных заболеваний толстой кишки [22]. Это еще раз свидетельствует о субклиническом течении панкреатита и его значительно более высокой частоте, чем диагностируют в клинике.

Причинами развития ОП и ХП при воспалительных заболеваниях толстой кишки могут быть: панкреотоксические лекарственные воздействия (лекарственный панкреатит может развиваться вследствие приема 5-аминосалицилатов, сульфасалазина, кортикостероидов, азатиоприна, 6-меркаптопурина); дуоденопанкреатический рефлюкс или обструкция фатерова соска в случае поражения ДПК при болезни Крона; ХП может быть аутоиммунным как внекишечное проявление патологии толстой кишки. Кроме того, следует учитывать повышенный риск ЖКБ, формирование билиарного сладжа при болезни Крона вследствие нарушения энтерогепатической циркуляции желчных кислот. В этом случае возможно развитие билиарного ХП. При ВЗК диагностируют также алкогольный, идиопатический панкреатит, ОП после ЭРХПГ, послеоперационный ОП. В частности, частота алкогольного панкреатита среди всех случаев панкреатита при болезни Крона составляет 15%, а идиопатического панкреатита — 8% [11]. P. Rey и соавт. (2004) диагностировали идиопатический ОП у больных с ВЗК значительно реже — только в 1% случаев [49]. Идиопатический вариант панкреатита у 19,1% больных с ВЗК связывают с повышением уровня в крови панкреатитассоциированного белка. Источником этого белка является ПЖ при тяжелом панкреатите, а уровень панкреатитассоциированного белка

коррелирует с прогнозом панкреатита. Экспрессия белка в ПЖ повышена при экспериментальном тринитробензольном панкреатите. Однако до конца патогенетическое и диагностическое значение панкреатитассоциированного белка не выяснено [22]. Не совсем ясным, но, безусловно, интересным является тот факт, что этот белок обнаруживают в слизистой толстой кишки при НЯК (рис. 6 см. на цветной вклейке) [13].

В ряде случаев причина панкреатита у больных с ВЗК остается неизвестной. В этом отношении интересным нам представляется исследование P. Moolsintong и соавт. (2005) [11]. Авторы изучили этиологию ОП у 48 больных болезнью Крона, причем выяснить эту этиологию удалось в 92% случаев. У 21% больных причиной ОП была ЖКБ, у 15% диагностирован алкогольный ОП, у 17% больных — лекарственный ОП, у 10% — ОП после ЭРХПГ, у 12% пациентов — послеоперационный ОП. Вопрос о развитии аутоиммунного панкреатита при воспалительных заболеваниях толстой кишки активно обсуждается в литературе [53]. Панкреатит, который развивается при ВЗК, имеет сходства с аутоиммунным в отношении изменений протоков ПЖ, гистологических изменений ее паренхимы. Кроме того, при панкреатите, ассоциированном с ВЗК, не развиваются псевдокисты и кальцификаты ПЖ, что также характерно для аутоиммунного панкреатита [16]. При ВЗК-ассоциированном панкреатите выявляют аутоантитела к ткани ПЖ в 20,2% случаев, но их титр не коррелирует со степенью панкреатической недостаточностью и выраженностью изменений протоков [22]. Другие авторы выявляли антитела к ПЖ чаще — в 27% [42] и даже в 39% случаев у больных ВЗК [14]. Однако патогенетическая роль этих аутоантител не выяснена. Они могут отражать иммунную дисрегуляцию, триггером которой является повреждение слизистой толстой кишки, или могут быть лишь результатом перекрестной активности [47]. Характерное для аутоиммунного панкреатита повышение уровня IgG₄ в крови имеет место редко — только в 1,3% случаев [22]. Все же в пользу аутоиммунного поражения ПЖ при ВЗК свидетельствуют результаты экспериментальных исследований [24; 27; 35]. Введение тринитробензосульфоновой кислоты в протоки ПЖ и толстую кишку экспериментальных животных вызывало типичные для аутоиммунного панкреатита и НЯК морфологические изменения. Возможно, существуют сходные для ПЖ и толстой кишки антигены [38]. Другое объяснение полученных в эксперименте результатов может состоять в том, что, возможно, тринитробензосульфоновая кислота является гаптеном, изменяющим антигенный профиль эпителия ПЖ и толстой кишки. В одной из последних международных классификаций ХП TIGAR-O в отдельной рубрике выделен аутоиммунный панкреатит в сочетании с ВЗК [19]. Однако, по последним данным,

такое сочетание характерно только для I типа аутоиммунного панкреатита, то есть для лимфоплазмозитарного склерозирующего панкреатита [15].

Гиперамилаземию, гиперлипаземию при ОП у больных с ВЗК выявляют со сходной частотой — соответственно в 11,4% и 11,7% случаев, причем частота гиперферментемии существенно выше у больных, имеющих в анамнезе эпизод ОП. У таких больных повышение активности амилазы крови определяется в 23%, а липазы — в 26% случаев [22].

M. Barthet и соавт. (2006) доказали, что показатели фекальной панкреатической эластазы-1 снижены у 30% больных с воспалительными заболеваниями толстой кишки, а у пациентов с наличием ОП в анамнезе эта частота достигает 50%. Частота обнаружения аутоантител к ПЖ в последней группе больных — 16%, а частота изменений протоков по результатам магнитно-резонансной холангиопанкреатографии при снижении показателей фекальной эластазы-1 — 20%. По данным секретин-церулеинового теста G. Angelini и соавт. (1988) выявили при ВЗК снижение продукции бикарбонатов и ферментов ПЖ в 40,7% случаев, а изолированное уменьшение дебит-часа липазы — в 66,7% случаев [45]. Так как результаты прямого (зондового) теста чувствительнее данных исследования фекальной эластазы-1, то с большой вероятностью можно предположить, что легкая панкреатическая недостаточность при ВЗК встречается существенно чаще, чем снижение результатов эластазного теста. Важно, что выраженность внешнесекреторной недостаточности ПЖ при болезни Крона коррелирует с протяженностью поражения подвздошной кишки [46]. Действительно, наиболее выраженное снижение дебит-часа липазы и амилазы в дуоденальном содержимом при болезни Крона имеет место у больных с субтотальным поражением кишечника [5].

Кроме первичной панкреатической недостаточности, при болезни Крона нередко присоединяется и энтерогенная панкреатическая недостаточность, патогенез которой описан выше [17; 40]. Таким образом, у больных с НЯК и болезнью Крона следует проводить фекальный эластазный тест даже при отсутствии клинических проявлений ХП и в случае снижения результатов этого теста назначать Креон.

Панкреатит и панкреатическая недостаточность довольно часто развиваются при заболеваниях тонкой и толстой кишки и нередко остаются вне поля зрения врача. Своевременная диагностика этих нарушений и адекватное лечение, безусловно, помогут улучшить прогноз и качество жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Губская Е.Ю. Нарушение безглютеновой диеты и внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы как две основные причины неудовлетворительных результатов лечения целиакии // Сучасна гастроентерология. — 2008. — №4. — С. 57–60.
2. Коротыко Г.Ф. Секрция поджелудочной железы: 2-е изд. — Краснодар, 2005. — 312 с.
3. Линеvский Ю.В., Линеvская К.Ю., Воронин К.А. Синдром мальасимии и его лечение у больных хроническим панкреатитом // Мистецтво лікування. — 2006. — №4. — С. 13–15.
4. Лоранская И.Д., Вишневская В.В. Изучение моторной функции желчевыведительной системы и гастродуоденальной зоны при патологии билиарного тракта // Рус. мед. журн. — 2005. — Т. 7, №1. (прилож.). — С. 1–7.
5. Маев И.В., Кучеряvый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. Том 1. — М.: Медицина, Шико, 2008. — 416 с.
6. Маев И.В., Кучеряvый Ю.А. Болезни поджелудочной железы: практ. рук. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 736 с.
7. Парфенов А.И. Полиферментная заместительная терапия в лечении заболеваний кишечника // Справочник поликлин. врача. — 2008. — №4. — С. 43–46.
8. Парфенов А.И. Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии. — М.: Анахарсис, 2007. — 375 с.
9. Парфенов А.И. Эптерология: рук. для врачей. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Мед. информ. агентство, 2009. — 880 с.
10. Oishi Y., Yao T., Matsui T. et al. Abnormal pancreatic imaging in Crohn's disease: prevalence and clinical features // J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 39, №1. — P. 26–33.
11. Moolsintong P., Loftus E. V. Jr., Chari S. T. et al. Acute pancreatitis in patients with Crohn's disease: clinical features and outcomes // Inflamm. Bowel Dis. — 2005. — Vol. 11, №12. — P. 1080–1084.
12. Inoue H., Shirali K., Okano H. et al. Acute pancreatitis in patients with ulcerative colitis // Dig. Dis. Sci. — 2005. — Vol. 50, №6. — P. 1064–1067.
13. Gironella M., Iovanna J.L., Sans M. et al. Anti-inflammatory effects of pancreatitis associated protein in inflammatory bowel disease // Gut. — 2005. — Vol. 54, №9. — P. 1244–1253.
14. Stoker W., Otte M., Ulrich S. et al. Autoimmunity to pancreatic juice in Crohn's disease // Scand. J. Gastroenterol. — 1987. — Vol. 22. — P. 41–52.
15. Chari S. T., Longnecker D. S., Klöppel G. The diagnosis of autoimmune pancreatitis: a western perspective // Pancreas. — 2009. — Vol. 38, №8. — P. 846–848.
16. Yoshida K., Toki F., Takeuchi T. et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune pancreatitis // Dig. Dis. Sci. — 1995. — Vol. 40. — P. 1561–1568.
17. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons/ed. J.E. Dominguez-Munoz. — Oxford [et al.]: A Blackwell Publ. Co., 2005. — 535 p.
18. Deprettere A. J., Eykens A., Van Hoof V. Disappearance of macroamylasemia in a celiac patient after treatment with a gluten-free // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2001. — Vol. 33, №3. — P. 346–348.
19. Etemad B., Whitcomb D. C. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 120. — P. 682–707.
20. Carroccio A., Iacono G., Montalto G. et al. Exocrine pancreatic function in children with celiac disease before and after a gluten free diet // Gut. — 1991. — Vol. 32. — P. 796–799.
21. Kopin A. S., Lee Y. M., McBride E. W. et al. Expression cloning and characterization of the canine parietal cell gastrin receptor // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1992. — №89. — P. 3605.
22. Barthe M., Lesavre N., Desplats S. et al. Frequency and characteristics of pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease // Pancreatol. — 2006. — Vol. 6, №5. — P. 464–471.
23. Gubergrits N. B. Pancreatic excretory insufficiency as a cause of low efficacy of celiac disease treatment // Pancreatol: abstracts of the 41th European Pancreatic Club Meeting, Szeged, Hungary. — 2009. — Vol. 9, №4. — P. 461–462.
24. Morris G. P., Beck P. L., Herridge M. S. et al. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon // Gastroenterology. — 1989. — Vol. 96. — P. 795–803.
25. Huang C., Lichtenstein D. R. Pancreatic and biliary tract disorders in inflammatory bowel disease // Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. — 2002. — Vol. 12, №3. — P. 535–559.
26. Katz D., Bank S., Greenberg R. L. et al. Hyperamylasemia in inflammatory bowel disease // J. Clin. Gastroenterol. — 1988. — Vol. 10. — P. 627–630.
27. Puig-Divi V., Molero X., Salas A. et al. Induction of chronic pancreatitis disease by trinitrobenzene sulfonic acid infusion into rat pancreatic ducts // Pancreas. — 1996. — Vol. 13. — P. 417–424.
28. Klonoff D. C. Macroamylasemia and other immunoglobulin-complexed enzyme disorders // West. J. Med. — 1980. — Vol. 133. — P. 392–407.
29. Larvol L., Chagnon J. P., Cerf M. Celiac disease and macroamylasemia // Am. J. Gastroenterol. — 1991. — Vol. 86. — P. 788. Letter.
30. Levitt M. D., Cooperband S. R. Hyperamylasemia from the binding of serum amylase by an 11S IgA globulin // N. Engl. J. Med. — 1968. — Vol. 278. — P. 474–478.
31. Löhr J.-M. Exocrine pancreatic insufficiency. — 1st ed. — Bremen: UNI-Med, 2007. — 71 p.
32. Touboul J. P., Hadchouel P., Hirsch-Marie H. et al. Macroamylasemia associated with malabsorption and cryoglobulinemia: clinical and biological study of a new case // Med. Chir. Dig. — 1974. — Vol. 3. — P. 419–426.
33. Rabszty A., Green P. H., Berti I. et al. Macroamylasemia in patients with celiac disease // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96, №4. — P. 1096–1100.
34. Hodgson H. J. F., Whitaker K. B., Cooper B. T. et al. Malabsorption and macroamylasemia // Am. J. Med. — 1980. — Vol. 69. — P. 451–457.
35. Yamada T., Sartor R. B., Marshall S. et al. Mucosal injury and inflammation in a model of chronic granulomatous colitis in rats // Gastroenterology. — 1993. — Vol. 104. — P. 759–771.
36. Nedin D., Aleksandrova A. Pancreatitis accompanying inflammatory bowel diseases, and our observations // Khirurgiia (Sofia). — 2004. — Vol. 60, №1. — P. 12–17.
37. Ectors N., Maillet B., Aerts R. et al. Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis // Gut. — 1997. — Vol. 41. — P. 263–268.
38. Okazaki K., Uchida K., Chiba T. Recent concept of autoimmune-related pancreatitis // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 36. — P. 293–302.
39. Volta U., De Franceschi L., Molinaro N. et al. Organ-specific autoantibodies in coeliac disease: do they represent an epiphenomenon or the expression of associated autoimmune disorders? // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1997. — Vol. 29, №1. — P. 18–21.
40. The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery/ed. H.G. Beger et al. — Malden [et al.]: Blackwell Publishing, 2008. — 1006 p.
41. Toda N., Akahane M., Kiryu S. et al. Pancreas duct abnormalities in patients with ulcerative colitis: a magnetic resonance pancreatography study // Inflamm. Bowel Dis. — 2005. — Vol. 11, №10. — P. 903–908.
42. Seibold F., Mork H., Muller A. et al. Pancreatic autoantibodies in Crohn's disease: a family study // Gut. — 1997. — Vol. 40. — P. 481–484.
43. Heikius B., Niemela S., Lehtola J. et al. Pancreatic duct abnormalities and pancreatic function in patients with chronic inflammatory bowel disease // Scand. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 31. — P. 517–523.
44. Carroccio A., Iacono G., Montalto G. Pancreatic enzyme therapy in childhood celiac disease: a double-blind prospective randomized study // Dig. Dis. Sci. — 1995. — Vol. 40, №12. — P. 2555–2560.
45. Angelini G., Gavallini G., Bovo P. et al. Pancreatic function in chronic inflammatory bowel disease // Int. J. Pancreatol. — 1988. — Vol. 3. — P. 185–193.
46. Hegnhøj J., Hansen C. P., Rannem T. et al. Pancreatic function in Crohn's disease // Gut. — 1990. — Vol. 31. — P. 1076–1079.
47. Targan S. R., Landers C. J., Cobb L. Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies are spontaneously produced by mucosal B cells of ulcerative colitis patients // J. Immunol. — 1995. — Vol. 155. — P. 3262–3267.
48. Raimondo M., Wallace M. Diagnosis of early chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound. Are we there yet? // JOP. — 2004. — Vol. 4, №5. — P. 1–7.
49. Rey P., Andriamanantena D., Carrere C. et al. Recurrent acute idiopathic pancreatitis. Look for a chronic inflammatory disease of the intestine // Presse Med. — 2004. — Vol. 20, 33, №20. — P. 1437–1438.
50. Regan P. T., DiMugno E. P. Exocrine pancreatic insufficiency in celiac sprue: a cause of treatment failure // Gastroenterol. — 1980. — Vol. 78, №3. — P. 484–487.
51. Rehfeld J. F. Cholecystokinin // The gastrointestinal system: Vol. 2. Neural and endocrine biology. Handbook of physiology/Makhlouf G. M. (ed.) — NY: Oxford University Press, 1989. — 337 p.
52. Carroccio A., Iacono G., Lerro P. et al. Role of pancreatic impairment in growth recovery during gluten-free diet in childhood celiac disease // Gastroenterol. — 1997. — Vol. 112, №6. — P. 1839–1844.
53. Sahel J., Barthe M., Gasmí M. Autoimmune pancreatitis: increasing evidence for a clinical entity with various patterns // Eur. J. Hepatogastroenterol. — 2004. — Vol. 16. — P. 1265–1268.
54. Oita T., Yamashiro A., Mizutani F. et al. Simultaneous presence of macroamylase and macrolipase in a patient with celiac disease // Rinsho Byori. — 2003. — Vol. 51, №10. — P. 974–977.
55. Stawarski A., Iwanczak F. Incidence of acute pancreatitis in children with inflammatory bowel disease // Pol. Merkuriusz Lek. — 2004. — Vol. 17, №97. — P. 33–36.
56. Carroccio A., Di Prima L., Scalici C. et al. Unexplained elevated serum pancreatic enzymes: a reason to suspect celiac disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — Vol. 4, №4. — P. 455–459. Gossam A. Macroamylasemia: a biochemical or clinical problem? // Dig. Dis. — 1989. — Vol. 7. — P. 19–27.
57. Van Gossam A., Cremer M. Macroamylasemia disappearance after gluten withdrawal // Dig. Dis. Sci. — 1989. — Vol. 34. — P. 964–965. Letter.
58. Wilding P., Cooke W. T., Nicholson G. I. Globulin-bound amylase // Ann. Intern. Med. — 1964. — Vol. 64. — P. 1053–1056.