

УДК 616.37-002.2-08-07

## ПОКАЗАТЕЛИ МЕМБРАННОГО КИШЕЧНОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

О.А. Строкова, Е.Ю. Еремина,

ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск

*Строкова Ольга Александровна – e-mail: strokova0a@rambler.ru*

В статье представлены результаты исследования активности ферментов разных этапов кишечного пищеварения (как полостного, так и мембранного) в динамике лечения больных хроническим панкреатитом. На фоне использования стандартной терапии при хроническом панкреатите отмечается улучшение показателей мембранного кишечного пищеварения, заключающееся в возрастании амилотической активности тонкой кишки в зоне полостного и мембранного пищеварения, восстановлении регуляторных свойств и повышении активности мембраносвязанных кишечных ферментов, сочетающихся с увеличением содержания белка в слизистой оболочке тонкой кишки.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность, кишечные ферменты, лечение.

In the article the results of the study of enzyme activity of different stages of intestinal digestion (as cavity and diaphragm) in the dynamics of the treatment of patients with chronic pancreatitis. Against the background of standard therapy in chronic pancreatitis noted improvements membrane of intestinal digestion, the increase in amylolytic activity of the small intestine in the area of cavity and membrane digestion, restore regulatory properties and increase the activity of membrane-bound intestinal enzymes, combined with an increase in the protein content in the mucosa of the small intestine.

**Key words:** chronic pancreatitis, exocrine insufficiency, intestinal enzymes, treatment.

### Введение

Хронический панкреатит продолжает оставаться одним из наиболее «загадочных заболеваний» с невыясненным до конца патогенезом, непредсказуемым течением, сложным, многокомпонентным, длительным и не всегда успешным лечением, преподносящим клиницистам много неожиданностей. За последние 20 лет хронический панкреатит из сравнительно редкого заболевания превратился в актуальную проблему здравоохранения России.

Актуальность и остроту проблемы хронического панкреатита (ХП) в клинической практике подтверждает ряд моментов. Прежде всего, отмечается общемировая тенденция к увеличению заболеваемости острым и хроническим панкреатитом, а в России драматичность ситуации обусловлена ростом распространенности хронического панкреатита среди лиц молодого возраста и подростков [1]. Средний возраст момента установления диагноза снизился с 50 до 39 лет, при этом в структуре заболеваемости ХП увеличилась доля женщин.

Значительный рост заболеваемости хроническим панкреатитом обусловлен различными факторами: алкоголизацией населения, увеличением числа больных желчнокаменной болезнью, гиперлипидемиями, повышением потребления лекарств, обладающих панкреотоксическим и холестатическим действием, усилением воздействия неблагоприятных факторов внешней среды, изменением качественной структуры питания, курением и т. д. [2, 3].

Влияют на статистические показатели и возросшие возможности диагностики в связи с внедрением в практику высокоинформативных инструментальных методов (компьютерная томография с контрастированием, эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография, магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная холангиопанкреатография, эндо-УЗИ и др.) [4].

Чрезвычайно высокое клиническое значение ХП связано с высоким риском развития инвалидизирующих осложнений и летальностью трудоспособной части населения.

В настоящее время термином «хронический панкреатит» обозначают группу хронических заболеваний поджелудочной железы различной этиологии, преимущественно воспалительной природы, характеризующихся фазово-прогрессирующими диффузно-дегенеративными или деструктивными изменениями паренхимы; атрофией железистых элементов и замещением их соединительной тканью; изменениями в протоковой системе поджелудочной железы с образованием кист, конкрементов и нарушением пассажа секрета; различной степенью нарушений экзокринной и эндокринной функций органа [3, 5, 6].

Основные клинические проявления ХП складываются из ряда синдромов: болевого, экзокринной и эндокринной панкреатической недостаточности, трофологических расстройств, синдромов воспалительной и ферментативной интоксикации, выраженных изменений психологического статуса пациентов, а также возможных осложнений заболевания. Однако самыми мучительными для больных проявлениями, которые в наибольшей мере определяют снижение их качества жизни, являются абдоминальный болевой синдром и синдром внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы [1]. С усугублением внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы связано прогрессирующее нарушение пищеварительной функции тонкой кишки, ведущее, в свою очередь, к нарушению различных видов обмена, трофических, иммунологических, регуляторных процессов в организме больных, потере массы тела, способствующее «неспецифичности» клинической симптоматики и ухудшению эффективности лечения больных [7, 8]. Нарушение кишечного пищеварения при хроническом панкреатите требует длительной полиферментной

терапии, преследующей, как минимум, две цели: уменьшение по принципу «обратной связи» внешнесекреторной активности поджелудочной железы и компенсацию дефицита панкреатических ферментов, осуществляющих полостной гидролиз в тонкой кишке. К сожалению, эффективность такой терапии не всегда достаточна, что связано с многообразием патогенетических механизмов расстройств кишечного пищеварения у данной категории больных. В этой связи представляется актуальным углубленное и комплексное изучение у больных хроническим панкреатитом механизмов, лежащих в основе развития симптомов нарушенных кишечных функций и, прежде всего, недостаточно изученного в клинике состояния мембранного кишечного пищеварения, открытого академиком А.М. Уголевым, в динамике стандартного лечения.

**Цель исследования:** изучить состояние мембранного этапа кишечного пищеварения у больных хроническим панкреатитом в динамике лечения.

#### Материалы и методы

Обследованы 106 больных ХП в возрасте от 20 до 64 лет, преимущественно в возрастной категории от 40 лет и старше, подписавшие информированное согласие на включение в исследование. В таблице 1 представлена характеристика больных хроническим панкреатитом по полу и возрасту. Пациенты с язвенной болезнью, постинфекционным энтеритом, целиакией, воспалительными заболеваниями кишечника в исследование не включались.

Средний возраст обследованных составил  $40,2 \pm 2,2$  года. Длительность течения ХП у обследованной категории больных согласно данным анамнеза составляла от 2 до 12 лет (в среднем – 5,3 года). Контрольную группу составили 14 практически здоровых людей из числа добровольцев в возрасте от 18 до 38 лет (9 мужчин и 5 женщин) в возрасте 26–35 лет, которым проводилось углубленное лабораторно-инструментальное обследование, по результатам которого патологии пищеварительных органов выявлено не было. Все пациенты ХП получали в течение 8 недель лечение, включающее в себя использование пантопразола в дозе 40 мг/сут., мебеверина по 200 мг 2 раза в сутки, препаратов микросферического панкреатина в дозе 10-20000 ЕД во время основных приемов пищи.

**ТАБЛИЦА 1.**

*Распределение больных хроническим панкреатитом по полу и возрасту*

Возраст больных хроническим панкреатитом	мужчины (n=60)		женщины (n=46)		всего (n=106)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
20–29 лет	3	5	–	–	3	2,8
30–39 лет	8	13	11	24	19	18
40–49 лет	22	37	17	37	39	36,8
50 и старше	27	45	18	39	45	42,4
<b>Итого</b>	<b>60</b>	<b>100</b>	<b>46</b>	<b>100</b>	<b>106</b>	<b>100</b>

Для верификации диагноза всем больным проводилось копрологическое исследование, ультразвуковое исследование поджелудочной железы, печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей (с помощью аппаратов «Аloka SSD–5500» и «Аloka SSD–1400») и эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (про-

ведено аппаратами Olympus GIF-V70 и Pentax FG-29W. У части больных (n=12) для уточнения диагноза проводилась магнитно-резонансная томография поджелудочной железы.

Состояние амилалитической активности слизистой оболочки тонкой кишки в зоне полостного и мембранного пищеварения оценивали методом Ц.Г. Масевича, А.М. Уголева, Э.К. Забелинского. Метод основан на сравнении амилалитической активности 5 проб или фракций. Фракция С характеризует активность легко смываемой панкреатической  $\alpha$ -амилазы, участвующей в полостном пищеварении. Фракции Д1, Д2 и Д3 – это легко десорбируемая, среднедесорбируемая и трудно десорбируемая фракции  $\alpha$ -амилазы, а  $\Sigma$ Д – суммарная активность десорбированных фракций  $\alpha$ -амилазы. Фракция Г – активность собственно кишечной  $\gamma$ -амилазы, прочно связанной с энтероцитами и реализующей мембранный гидролиз полисахаридов. Показатель  $\Sigma$ Д/С характеризует адсорбционные свойства слизистой оболочки тонкой кишки,  $\Sigma$ Д+Г – суммарную амилалитическую активность в зоне мембранного пищеварения,  $\Sigma$ Д+Г+С – общую амилалитическую активность тонкой кишки, Г/С и ( $\Sigma$ Д+Г)/С – отношение активности мембранного пищеварения к полостному.

Состояние мембранного этапа кишечного пищеварения характеризовала активность кишечных ферментов – мальтазы, сахаразы, щелочной фосфатазы, глицилвалиндипептидазы, глицил-L-лейциндипептидазы, глицилфенилаланиндипептидазы, аланинаминопептидазы в биоптате слизистой оболочки тонкой кишки больных ХП, взятом при проведении диагностического эндоскопического исследования из начального отдела тощей кишки. Помимо этого изучалось содержание белка в слизистой оболочке тонкой кишки методом О.Н. Lowry.

#### Результаты и их обсуждение

У всех включенных в исследование больных ХП в клинической симптоматике наряду с выраженным в разной степени болевым абдоминальным синдромом имелись симптомы нарушенного кишечного пищеварения – диарея, неустойчивый стул, вздутие и урчание в животе, изменения копрограммы (стеаторея, креаторея, амилорея), похудание от 2 до 11 кг.

После завершения 8-недельного курса лечения наблюдалась положительная динамика в отношении симптомов нарушенного кишечного пищеварения (вздутие, урчание в животе, диарея и неустойчивый стул), стабилизировалась масса тела. Результаты оценки клинической эффективности лечения пациентов ХП представлены в таблице 2.

**ТАБЛИЦА 2.**

*Результаты клинической эффективности лечения больных хроническим панкреатитом*

Симптомы	Больные хроническим панкреатитом (n=106)	
	до лечения	после лечения
Абдоминальная боль	106	74
Вздутие живота	96	56
Урчание в животе	64	48
Диарея	87	67
Неустойчивый стул	19	10
Желудочные диспепсии	79	60
Похудание	75	49
Стеаторея	93	61
Креаторея	85	56
Амилорея	79	42

Результаты проведенного исследования показателей полостного и мембранного этапа кишечного пищеварения (таблица 3) свидетельствовали о том, что у больных ХП отмечалось достоверное, по сравнению с контролем, снижение активности полостной (панкреатической)  $\alpha$ -амилазы, адсорбированных на слизистой оболочке тонкой кишки фракций панкреатической амилазы ( $\Sigma$ Д) ( $p < 0,05$ ), амилолитической активности в зоне мембранного пищеварения ( $\Sigma$ Д+Г) ( $p < 0,001$ ), общей амилолитической активности тонкой кишки ( $\Sigma$ Д+Г+С) ( $p < 0,001$ ), а также активности мембраносвязанных ферментов –  $\gamma$ -амилазы ( $p < 0,001$ ), аланинаминопептидазы ( $p < 0,001$ ), сахаразы ( $p < 0,05$ ), щелочной фосфатазы и содержания белка в слизистой оболочке тонкой кишки (СОТК) ( $p < 0,001$ ), используемого для фермент-синтетических целей.

Нарушенным у больных ХП оказалось также соотношение активности ферментов в зонах полостного и мембранного пищеварения. Об этом свидетельствовало повышение значений соотношений  $\Sigma$ Д/С, ( $\Sigma$ Д+Г)/С, Г/С.

**ТАБЛИЦА 3.**  
Показатели гидролитической функции тонкой кишки у больных хроническим панкреатитом в динамике лечения

Показатель	Контрольная группа (n=14)	Больные хроническим панкреатитом	
		до лечения (n=106)	после лечения (n=76)
С	15,4±1,8	8,3±1,1**	10,4±1,9 <sup>#</sup>
Д1	12,3±2,0	9,0±1,3	9,6±1,4
Д2	11,4±1,3	7,4±0,8*	9,0±1,8
Д3	9,3±1,6	4,1±0,5*	7,2±1,3
Г	14,8±1,9	7,4±1,0**	8,8±1,2 <sup>#</sup>
$\Sigma$ Д	32,6±2,5	20,1±1,5*	29,6±1,8 <sup>#</sup>
$\Sigma$ Д+Г	55,8±3,6	29,3±2,1**	39,6±2,2 <sup>#</sup>
$\Sigma$ Д/С	2,4±0,7	1,9±0,8	2,1±0,7
( $\Sigma$ Д+Г)/С	3,8±0,9	3,0±1,0	3,2±0,8
Г/С	1,0±0,3	0,85±0,2	0,9±0,2
$\Sigma$	68,7±4,1	39,4±3,1**	49,6±3,5 <sup>#</sup>
<b>Активность ферментов мембранного кишечного пищеварения (мкмоль/мин./г) и содержание белка в СОТК</b>			
Аланинаминопептидаза	23,8±2,0	15,2±1,4**	20,1±1,7 <sup>#</sup>
Глицилвалиндипептидаза	290,0±21,0	264,3±40,2	271,5±21,4
Глицилфенилаланиндипептидаза	264,0±28,0	240,7±36,4	250,2±23,2
Глицил-L-лейциндипептидаза	395,0±27,0	300,8±31,2	322,6±22,4
Мальтаза	26,4±2,8	20,8±3,1	23,4±2,2
Сахараза	9,6±1,4	5,6±1,1*	7,4±1,1
ЩФ	9,3±1,1	7,0±1,4	8,0±0,8 <sup>#</sup>
% ЩФ	37,4±2,6	60,3±3,2**	47,7±2,4 <sup>#</sup>
Белок, г/л	117,4±10,6	53,4±4,2**	89,3±17,8 <sup>#</sup>

**Примечания:** 1. ЩФ – щелочная фосфатаза; 2. % ЩФ – степень ингибирования ЩФ в присутствии конкурентного ингибитора трибутирина; 3. \* – достоверно ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем; 4. \*\* – достоверно ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контролем; 5. # – достоверно ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами до лечения.

Подобное нарушение соотношения активности пищеварительных процессов в зоне полостного и мембранного пищеварения в сторону последнего является дополнительным фактором, усугубляющим нарушение кишечного пищеварения и создающим избыточную функциональную нагрузку на этапе мембранного пищеварения. Функционирование

систем, обеспечивающих мембранное пищеварение, является регулируемым на различных уровнях. Кроме того, сами ферменты играют регуляторную роль и контролируют скорость ассимиляции нутриентов. За счет регуляторных свойств кишечных ферментов устанавливаются оптимальные соотношения между темпом гидролиза и всасывания питательных веществ. Сравнительный анализ ферментативного обеспечения основных этапов кишечного пищеварения показал, что выявленные при хроническом панкреатите изменения могут быть причастны к субстратному нарушению регуляторных влияний на слизистую оболочку начального отдела тощей кишки. Согласно полученным нами данным, у больных ХП наблюдается ослабление регуляторных свойств щелочной фосфатазы. Оно проявляется в виде повышенной чувствительности данного фермента (%ЩФ) ( $p < 0,001$ ) к действию модификатора трибутирина, являющегося его конкурентным ингибитором (таблица 3).

Выявленное ослабление регуляторных свойств щелочной фосфатазы означает сужение диапазона ферментативных адаптаций и ведет к снижению способности тонкой кишки поддерживать постоянство своей структуры и функций при изменении уровня функциональной нагрузки, а также свидетельствует о ферментативной недостаточности в условиях естественного полисубстратного пищеварения. Оказалось, что изменение данного показателя даже в большей степени, чем снижение активности мембраносвязанных ферментов, коррелировало с развитием клинических симптомов нарушенного кишечного пищеварения в группе обследованных пациентов.

Показатели активности кишечных ферментов претерпели у большинства обследованных больных позитивные изменения разной степени выраженности (таблица 3). Возрастала ( $p < 0,05$ ) общая амилолитическая активность тонкой кишки, преимущественно за счет панкреатической  $\alpha$ -амилазы (С), суммарной активности десорбированных фракций амилазы ( $\Sigma$ Д), фракции Г (мембраносвязанной  $\gamma$ -амилазы), амилолитической активности в зоне мембранного пищеварения ( $\Sigma$ Д+Г).

Из изученных мембранных ферментов повышались активность аланинаминопептидазы, щелочной фосфатазы и содержание белка, восстанавливались регуляторные свойства мембраносвязанных кишечных ферментов, определяемые по степени ингибирующего влияния на активность щелочной фосфатазы ее конкурентного ингибитора трибутирина.

#### Заключение

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что в развитии симптомов нарушенного кишечного пищеварения при хроническом панкреатите участвует не только расстройство внутриполостного кишечного пищеварения, обусловленное внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, но и нарушение мембранного пищеварения, механизмы которого сложны и многоплановы. Оно проявляется снижением активности мембраносвязанных кишечных ферментов ( $\gamma$ -амилазы, сахаразы, щелочной фосфатазы, аланинаминопептидазы) в СОТК, а также амилолитической активности в зоне мембранного пищеварения и адсорбционных свойств слизистой оболочки тонкой кишки в отношении панкреатической  $\alpha$ -амилазы. И при достижении клинической ремиссии у больных ХП отмечается

улучшение показателей мембранного кишечного пищеварения, заключающееся в возрастании амилалитической активности тонкой кишки в зоне полостного и мембранного пищеварения, восстановлении регуляторных свойств и повышении активности мембраносвязанных кишечных ферментов, сочетающихся с увеличением содержания белка в СОТК.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пахомова И.Г. Ферментотерапия – ключевое звено в коррекции процессов нарушенного пищеварения. Русский медицинский журнал. 2011. № 7. С. 456-462.
2. Derikx M.H., Drenth J.P. Genetic factors in chronic pancreatitis; implications for diagnosis, management and prognosis. Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2010. № 24 (3). P. 251–270.

3. Минушкин О.Н. Диагностика и терапия внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом. Русский медицинский журнал. 2011. № 17. С. 1052–1057.

4. Forsmark С.Е. Ранняя диагностика хронического панкреатита. Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. 2009. Т. 2. № 4. С. 246-249.

5. Маев И.В., Казюлин А.Н. Хронический панкреатит. М.: Медицина, 2005. 504 с.

6. Костюкевич О.И. Пищеварительная недостаточность и ее коррекция с позиции врача-гастроэнтеролога. Русский медицинский журнал. 2008. № 1 (10). С. 10–14.

7. Ковалева К.А. Ферментные препараты в гастроэнтерологической практике. Русский медицинский журнал. 2008. № 2 (10). С. 76–80.

8. Еремина Е.Ю. Системные проявления болезней органов пищеварения. Lambert Academic Publishing. 2012. 256 с.

