ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ: ДИАГНОСТИКА И МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ

Винокурова Л. В., Дроздов В. Н., Невмержитский В. И., Чернышова И. В., Губина А. В., Трубицына И. Е., Ткаченко Е. В., Варванина Г. Г.*

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

* РНЦ «Курчатовский институт», Москва

Винокурова Людмила Васильевна
111123 Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: 8 (495) 3049551
E-mail: gastroenter@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Целью нашей работы была оценка эффективности дыхательного теста с ^{13}C- смешанными триглицеридами и гастроинтестинальных гормонов в диагностике различной степени внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при хроническом панкреатите и адекватная медикаментозная коррекция экзокринных нарушений. Проводилось сравнительное исследование двух тестов: дыхательного теста с ^{13}C- смешанными триглицеридами и панкреатической эластазы кала (Е-1) у 45 больных ХП и в двух контрольных группах.

Полученные данные свидетельствовали о снижении экзокринной функции поджелудочной железы у больных с осложненными формами ХП. У больных ХП с осложнениями значение Е-1 и CPRDF (360) было достоверно ниже, чем у больных с ХП без осложнений и в группах сравнения ($p < 0,05$). Был проведен корреляционный анализ между значениями Е-1 и CPRDF (360), который показал высокую степень сходимости результатов. Коэффициент корреляции по Пирсону составлял $r = 0,64$ при достоверности $p < 0,05$. Содержание секретина в крови у больных ХП достоверно снижено ($p<0,001$). После стандартного завтрака у больных ХП уровень секретина снижался, а у здоровых лиц он повышался. Снижение секретина может приводить к снижению секреции бикарбонатов. Полученные результаты еще раз указывают на необходимость назначения ферментной заместительной терапии в адекватных дозах больным ХП в зависимости от стадии заболевания.

Ключевые слова: хронический панкреатит; эластаза; дыхательный тест; холецистокинин; секретин

SUMMARY

Estimation of respiratory test with 13C- mixed triglytcherides and gastrointestinal hormones effeciancy for the diagnosis of extrasecretory pancreatic with chronic pancreatitis was the aim of this examination. Test 13C- mixed triglytcherides was examined vercus test with pancreatic elastase of feces (E-1). 45 patients with chronic pancreatitis and 20 patients in 2 control groups were examined. The resuets testify to the lowering of pancreatic exocrine function in the patients with complicated chronic pancreatitis. The levels of E-1 and CPRDF (360) were trustworthy low the patients with complicated chronic pancreatitis versus the patients with chronic pancreatitis without complications and in control groups ($p < 0.05$).

Correlative analysis the levels of E-1 and CPRDF (360) had demonstrated high degrel of results similarity. Persons correlation index was $r = 0.64$ ($p < 0.001$).

The secretines level after standart breakfast in the patients with chronic pancreatitis was lowering, but was increasing in the healthy persons. Secretine lowering may lead to the bicarbonates secretion lowering. These results testify to the necessity of fermental treatment in the patients with chronic pancreatitis accordingly the pancreatitis stage.

Keywords: chronic pancreatitis; elastase; respiratory test; cholecystokinin; secretin

Gastro_7_18-11-a.indd 4 18.11.2009 13:56:32

Поджелудочная железа (ПЖ) имеет сложную многокомпонентную систему регуляции секреторной активности, которая взаимосвязана с уровнем гормонов пищеварительного тракта, в частности холецистокинина и секретина, и структурных изменений ткани ПЖ. При всех этиологических формах хронического панкреатита (ХП) со временем развивается внешнесекреторная недостаточность ПЖ, обусловленная уменьшением массы функционирующей экзокринной паренхимы ПЖ в результате ее атрофии и фиброза [1]. С практической точки зрения эта проблема имеет два важных аспекта: применение адекватной заместительной терапии и использование признаков функциональной недостаточности для диагностики.

В настоящее время широко применяется метод оценки экзокринной функции поджелудочной железы по уровню панкреатической эластазы в кале. Он имеет большое диагностическое значение для выявления средней и тяжелой степени панкреатической недостаточности ПЖ [2; 3; 4].

Альтернативным методом может быть тест с использованием ^{13}C- смешанных триглицеридов, который предназначен для *in vivo* диагностики внешнесекреторной функции ПЖ, исследования метаболизма жиров. Триглицериды, содержащие различные жирные кислоты, являются основными компонентами природных жиров. Действующее фармакологическое вещество — 1,3-дистерарил-2-(I-^{13}C) октаноилглицерол, меченный стабильным изотопом углерода. Он метаболизируется в два этапа. На первом этапе происходит отщепление 1-^{13}C каприловой кислоты в позициях 1, 3, происходящее в основном под действием липазы, синтезируемой ПЖ. На втором этапе происходит всасывание отщепленных молекул каприловой кислоты и 2-(1-^{13}C) монооктаноилглицерола, которому может предшествовать его расщепление до каприловой кислоты. Каприловая кислота при поступлении в тонкую кишку быстро всасывается, связывается с альбумином крови и через систему портального кровотока либо лимфатическую систему и систему общего кровообращения в составе липопротеинов доставляется в печень. Основной канал метаболизма каприловой кислоты — митохондриальное бета-окисление, приводящее к образованию бикарбонат-иона, содержащего углерод-13, который пополняет бикарбонатный пул крови. Это приводит к увеличению доли углерода-13 в углекислоте выдыхаемого воздуха.

Цель: оценка эффективности использования дыхательного теста с ^{13}C-смешанными триглицеридами и определения гастроинтестинальных гормонов в диагностике различной степени внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при хроническом панкреатите и медикаментозная коррекция выявленных экзокринных нарушений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования были проведены в двух группах больных ХП. Диагноз был поставлен на основании клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования.

В первой группе — 30 больных ХП, 19 (63%) мужчин и 11 (37%) женщин, средний возраст 48,6 ± 2,3 года. С осложненными формами ХП (кисты поджелудочной железы, кальцифицирующий панкреатит, псевдотуморозная форма хронического панкреатита, вторичный сахарный диабет) — 18 (60%) больных. Группы сравнения составили 20 больных (10 больных с неязвенной диспепсией, 10 больных с функциональными запорами): 10 (50%) мужчин и 10 (50%) женщин, средний возраст 47,4 ± 2,7 года, у которых по клиническим и инструментальным данным не отмечалось поражение ПЖ. В кале проводили определение панкреатической эластазы 1 (Е-1) иммуноферментным методом (стандартный набор реактивов фирмы Shebo, Германия). Уровень Е-1, полученный у обследованных больных, сопоставлялся с результатами теста CPRDF (360) ^{13}C-смешанных триглицеридов. Тест проводился натощак. Процедура проведения занимала 6 часов. Во время исследования больному запрещалось курить, проявлять физическую активность и принимать пищу. Для проведения теста готовили тестовый завтрак (300 мг 1,3-дистерарил-2-(1-^{13}C) октаноилглицерола, 20 г сливочного масла, 100 г белого хлеба). До и после приема тестового завтрака больной проводил сбор образцов выдыхаемого воздуха в специальные пронумерованные коллекторы. В коллектор № 1 — образцы воздуха до приема завтрака, затем с интервалом 30 минут в остальные пронумерованные коллекторы. Вывод о состоянии внешнесекреторной функции ПЖ делается на основании обработки полученных данных по суммарной доле выделенной изотопной метки к исходу шестого часа дыхательного теста. Точкой разделения пациентов с нормальной и нарушенной функцией поджелудочной железы является величина 23%. Если суммарная доля выделяемой метки меньше указанной величины, то это указывает на нарушение внешнесекреторной функции ПЖ.

Вторая группа исследуемых: 45 больных ХП, средний возраст 55,9 ± 1,8 (7 женщин, 38 мужчин). Контрольную группу составляли 15 практически здоровых людей без признаков поражения желудочно-кишечного тракта: 10 мужчин и 5 женщин, средний возраст 46,4 ± 3года. Из 45

Таблица 1

СОДЕРЖАНИЕ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ЭЛАСТАЗЫ В КАЛЕ И УРОВЕНЬ CPRDF (360) ^{13}C-СМЕШАННЫХ ТРИГЛИЦЕРИДОВ У БОЛЬНЫХ ХП И В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ (*$P < 0,05$)

Диагноз	Уровень панкреатической эластазы (мкг/г), $M \pm \tilde{o}$	CPRDF (360) ^{13}C-смешанных триглицеридов (%), $M \pm \tilde{o}$
Хронический панкреатит (n=30):	186±46*	24,3±0,9*
1. неосложненного течения (n=12)	382±25*	27,5±0,7
2. осложненные формы (n=18)	98±19,1*	19,8±1,1*
Из них с экзокринной недостаточностью (n=21)	135±21,2*	20,3±0,7*
Группы сравнения:		
1. Неязвенная диспепсия (n=10)	415±47	26,8±0,5
2. Функциональный запор (n=10)	487±35	27,3±0,4

больных у 35 отмечалось осложненное течение заболевания. Из них: 10 больным проведены дренирующие и резекционные операции на ПЖ, 10 — перенесли панкреонекроз, 15 — имели кисты поджелудочной железы, кальцифицирующий панкреатит, псевдотуморозную форму ХП и у 10 больных ХП протекал без осложнений. В крови иммуноферментным методом определяли уровень холецистокинина (ХЦК) и секретина (стандартные наборы реактивов фирмы *Peninsula Laboratoris, Inc.*) натощак и через 30 минут после стандартной пищевой нагрузки. В кале проводили определение панкреатической эластазы 1 (Е-1).

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программы «Биостатистика» (версия 4.03). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные данные свидетельствуют о снижении экзокринной функции ПЖ у больных с осложненными формами ХП. Значение Е-1 и CPRDF (360) было достоверно ниже у больных ХП с осложнениями, чем у больных с ХП без осложнений и в группах сравнения *(табл. 1)*.

Был проведен корреляционный анализ между значениями Е-1 и CPRDF (360), который показал высокую степень идентичности между двумя переменными *(рис. 1)*. Коэффициент корреляции по Пирсону составлял $r_p = 0,64$ при достоверности $p < 0,05$.

Данные содержания в крови ХЦК и секретина у больных ХП приведены в *табл. 2*. В нашем исследовании уровень ХЦК натощак достоверно выше в группах 3 и 4 (113 и 161%) и ниже в группе 2 (88%) в сравнении с контрольной группой

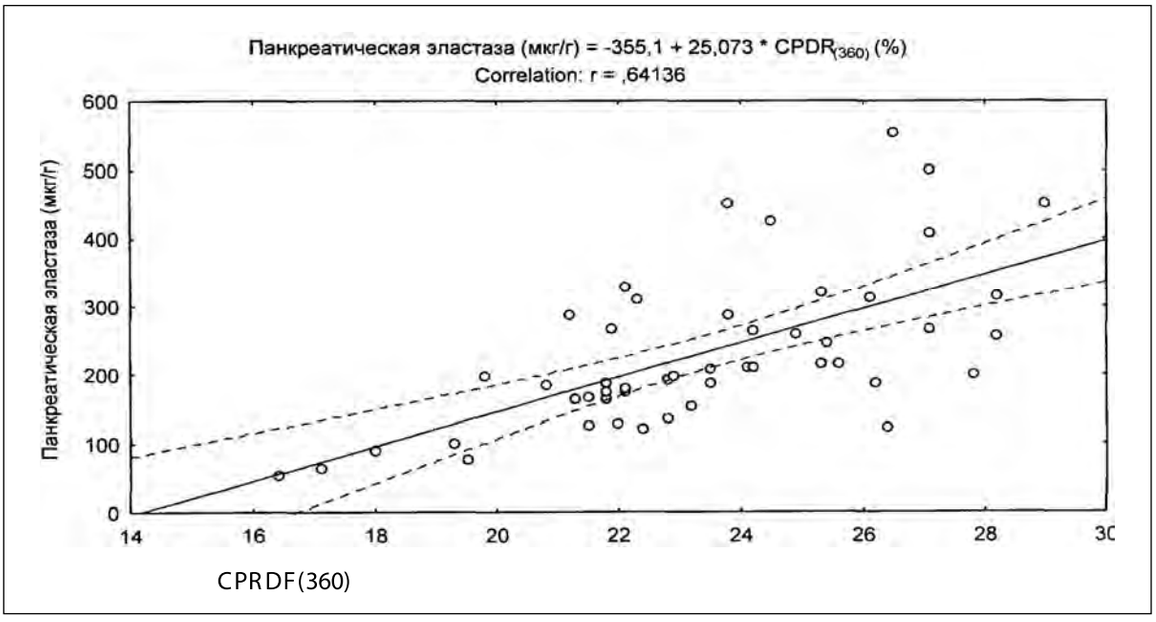

Рис. 1. *Взаимосвязь между показателями панкреатической эластазы в кале и изотопной метки в выдыхаемом воздухе*

Gastro_7_18-11-a.indd 6 18.11.2009 13:56:32

Таблица 2

СОДЕРЖАНИЕ ХЦК И СЕКРЕТИНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ НАТОЩАК И ПОСЛЕ СТАНДАРТНОГО ЗАВТРАКА (НГ/МЛ)

Гастроинтестинальные гормоны нг/мл	Хронический панкреатит				5-я группа — контроль, *n*=15
	1-я группа — без осложнений, *n*= 10	2-я группа — с осложнениями, *n*=15	3-я группа — с осложнениями, оперированные, *n*=10	4-я группа — панкреонекроз в анамнезе, *n*=10	
ХЦК: натощак после стандартного завтрака	0,59±0,019	0,49±0,024*	0,63±0,012*	0,65±0,014*	0,56±0,04
	0,60±0,022*	0,59±0,025*	0,72±0,016	0,64±0,013*	0,71±0,04
Секретин: натощак после стандартного завтрака	0,32±0,029**	0,47±0,027**	0,35±0,021**	0,36±0,023**	0,96±0,09
	0,25±0,021***	0,39±0,020***	0,34±0,027***	0,29±0,05**	1,03±0,1

*Примечание: * p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001*

(p<0,05). Отмечена тенденция к повышению в группе 1 (105%). После стандартного завтрака содержание ХЦК в контрольной группе повышалось на 127% (p < 0,05), группах 2 и 3 достоверно возрастало на 120 и 114% (p < 0,05) в сравнении с уровнем ХЦК натощак. В группе 1 возрастало на 102%, а в группе 4 снижалось до 98%. Во всех группах, кроме 3-й группы (101%), стимулированный уровень ХЦК ниже уровня ХЦК в контрольной группе исследуемых (85, 83, 90% соответственно). Выявленные особенности содержания ХЦК в сыворотке крови до и после пищевой стимуляции косвенно указывают на нарушение в системе регуляции секреции и высвобождение ХЦК, что, в свою очередь, изменяет секрецию ферментов ПЖ.

Содержание секретина в крови натощак у больных ХП достоверно снижено (p < 0,001, p < 0,01). После стандартного завтрака у больных ХП уровень секретина снижается, у здоровых лиц он повышается *(табл. 2)*. Снижение секретина может приводить к снижению секреции бикарбонатов.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, у больных ХП с осложненным течением, а также после резекционных операций по поводу ХП развивается чаще всего тяжелая степень внешнесекреторной панкреатической недостаточности, что подтверждено в нашем исследовании двумя тестами.

Секреция гастроинтестинальных гормонов в группах больных ХП с тяжелой степенью панкреатической недостаточности была нарушена. Снижалась секреция секретин как натощак, так и после пищевой нагрузки. Секреция ХЦК натощак достоверно была повышена, но на пищевую нагрузку адекватный секреторный ответ отсутствует, что влияет на высвобождение протеолитических ферментов ПЖ. Используя два метода оценки экзокринной функции поджелудочной железы, было продемонстрировано, что у больных ХП с осложнениями, без осложнений значение Е-1 достоверно ниже, чем в группах сравнения, и требует медикаментозной коррекции.

Полученные результаты еще раз указывают на необходимость назначения ферментной заместительной терапии в адекватных дозах больным ХП в зависимости от стадии заболевания. На первой стадии заболевания назначение ферментных препаратов проводится курсами с целью коррекции симптомов диспепсии, так как панкреатическая функция чаще всего бывает сохранена. На второй и третьей стадии заболевания ХП выявлены более значительные морфологические изменения в ткани железы с формированием поздних осложнений, что приводит к необходимости применения постоянной заместительной терапии с использованием высоких доз ферментных препаратов. В современной медицинской практике более эффективными являются микрогранулы, или микротаблетки, содержащие панкреатические ферменты, покрытые pH-чувствительной оболочкой и помещенные в желатиновые капсулы (Креон 10000, Креон 25000 — фирма *Solvay Pharma*), pH-чувствительная оболочка разрушается только в щелочной среде ДПК. Высокую эффективность препарата подтвердило совместное международное двухлетнее исследование у детей с муковисцидозом, принимающих креон в высоких дозах [5].

Благодаря тому, что микросферы креона покрыты pH-чувствительной защитной оболочкой, после прохождения ими желудка сохраняется 98,6% ферментативной активности. Микросферы равномерно смешиваются с желудочным химусом и эвакуируются в тонкую кишку, где быстро растворяются в щелочной среде, высвобождая ферменты.

Подбор доз панкреатических ферментов больным ХП проводится индивидуально. При тяжелой степени панкреатической

недостаточности — не менее 25000 ЕД препарата на прием, нередко разовая доза может быть повышена до 50000 ЕД. Соответственно суточная доза может составлять 100000–150000 ЕД. О необходимости применения высоких доз ферментных препаратов у больных с тяжелой степенью панкреатической недостаточности имеются указания в литературных источниках последних лет [6; 7].

Однако при клинически выраженной панкреатической недостаточности обычно не удается полностью устранить стеаторею даже с помощью высоких доз препаратов, поэтому критерием адекватно подобранной дозы пищеварительных ферментов служат увеличение массы тела, нормализация стула (менее 3 раз в день), уменьшение метеоризма [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А.* Хронический панкреатит — М.: Медицина, 2005. — 504 с.

2. *Губергриц Н.Б.* Возможности лабораторной диагностики заболеваний поджелудочной железы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2008; 7: 93–101.

3. *Elphick D.A., Kapur K.* Comparing the urinary pancreolauryl and faecal elastase-1 as indicator of pancreatic insufficiency in clinical practice. Pancreatology. — 2005; 5: 196–200.

4. *Jensen Nanna M., Larsen S.A.* Rapid, Endoscopic Exocrin Pancreatic Function Test and the Lundh Test: A Comparative Study. Pancreatology. — 2008; 8 (6); 617–624.

5. *Капранов Р.И., Каширская Н.Ю., Воронкова А.Ю. и др.* Муковисцидоз (современные достижения и актуальные проблемы). М.: 4ТЕ Арт, 2008: 124.

6. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А.* Болезни поджелудочной железы. Т. 2. — М.: Медицина, Шико, 2008. — 560 с.

7. Clinical Pancreatology for Practising Gastroenterologists and Surgeons E. b Dominguez-Munoz J. (ed) Enrique Blackwell Publishing Ltd; USA; P. 535.

Gastro_7_18-11-a.indd 8 18.11.2009 13:56:32