

ВОЗМОЖНОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Губергриц Н. Б.

Донецкий национальный медицинский университет, Украина

« Поджелудочная железа говорит нам об очень многом, но на непонятном языке »

F. Dietze, немецкий панкреатолог

РЕЗЮМЕ

В статье представлены обзор литературы и критический анализ информативности лабораторных тестов для диагностики различных заболеваний поджелудочной железы. Все тесты разделены на шесть групп: методы для выявления повреждения паренхимы поджелудочной железы, для оценки тяжести панкреатита и его прогноза, для определения этиологии панкреатита, функциональные тесты, а также определение «онкомаркеров», специальные методы (генетические, цитологические и т.д.). Автор подчеркивает положительные и отрицательные стороны наиболее распространенных лабораторных методов, приводит алгоритмы лабораторной диагностики при остром и хроническом панкреатитах.

Ключевые слова: поджелудочная железа, панкреатит, функциональные тесты, панкреатические ферменты, онкомаркеры.

SUMMARY

The article presents literature review and critical analysis of informative capacity of laboratory tests for diagnostics of pancreas pathology. All of these tests are divided on 6 groups: methods for determination of destruction of pancreatic parenchyma, for assessment of pancreatitis severity and prognosis, for estimation of pancreatitis etiology, functional tests, study of «oncomarkers», special methods (genetic, cytologic etc.). The author accentuates positive and negative sides of the most accepted laboratory methods, gives diagnostic algorithms for acute and chronic pancreatitis.

О сложности диагностики заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) свидетельствует огромное число лабораторных тестов (около 200), не говоря уже об инструментальных методах. Ежегодно разрабатываются все новые и новые способы диагностики заболеваний ПЖ, что свидетельствует о неудовлетворенности практических врачей уже существующими методами.

Все лабораторные тесты, применяющиеся для диагностики заболеваний ПЖ, разделяют следующим образом:

I. Выявление повреждения, цитолиза ацинарных клеток (диагноз панкреатита как такового):

- определение содержания (активности) панкреатических ферментов в крови/моче.

II. Оценка степени тяжести, прогноза панкреатита (развития панкреонекроза, его инфицирования, вероятности осложнений и летального исхода):

- маркеры активности воспаления.

III. Тесты для определения этиологии панкреатита.

IV. Функциональные тесты:

1. Внешнесекреторная функция ПЖ:



Рис. 1. Алгоритм диагностики и наблюдения за больными острым панкреатитом [0] (серым цветом выделены лабораторные тесты)

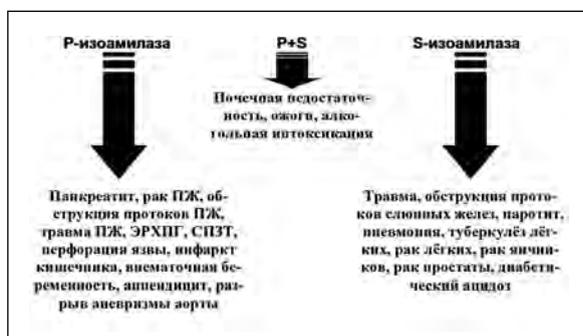


Рис. 2. Диагностическое значение изоферментов α -амилазы при различных заболеваниях [0]



Рис. 3. Алгоритм диагностики и наблюдения за больными хроническим панкреатитом [0] (серым цветом выделены лабораторные тесты)

- определение содержания (активности) панкреатических ферментов или продуктов гидролиза субстратов в соке ПЖ, в дуоденальном содержимом, в кале, моче, выдыхаемом воздухе.
- 2. Эндокринная функция ПЖ:
- определение уровня глюкозы, гормонов, панкреатического полипептида в крови.

V. Исследование специфических белков — «онкомаркеров».

VI. Гистологическое, цитологическое, генетическое исследования.

Итак, начнем анализ диагностической ценности различных лабораторных тестов с разбора первой группы тестов — тестов для выявления повреждения ацинарных клеток. Так как цитолитиз этих клеток наиболее ярко выражен при остром панкреатите (ОП), то обратимся к алгоритму его диагностики (рис. 1).

Из алгоритма видно, что прежде всего при постановке диагноза ОП наличие повреждения ацинарных клеток следует подтвердить с помощью выявления феномена «уклонения» ферментов в кровь. С этой целью исследуют активность различных ферментов. Наиболее распространенным диагностическим тестом является изучение уровня амилазы крови (мочи). Этот тест технически прост, доступен для рядовых лабораторий, но чувствительность его при хроническом панкреатите (ХП) неудовлетворительна — не более 30%. Это связано прежде всего с кратковременностью гиперамилаземии и амилазурии при атаке ХП. При тяжелом, прогрессирующем течении ОП или атаке ХП активность амилазы может «истощаться» до нормальных или субнормальных величин. Следует помнить и о неспецифичности показателя амилазы хотя бы потому, что общая амилаза крови складывается из двух изоферментов — панкреатической и слюнной изоамилазы (рис. 2). Определение панкреатической изоамилазы в крови является несравнимо более информативным тестом при панкреатитах. «Панкреатонеспецифичность» общей амилазы проявляется в повышении при различных заболеваниях: от перфорации язвы до внематочной беременности. Для повышения информативности показателей амилазы крови (мочи) используют различные приемы: определяют соотношение клиренсов амилазы и креатинина, дебиты уроамилазы, коэффициенты индукции панкреозимина.

Большое значение в диагностике заболеваний ПЖ придает определению активности трипсина крови, так как этот фермент является панкреатоспецифичным, но биохимические методы определения трипсина, основанные на расщеплении различных субстратов, недостоверны. Значительно более информативен радиоиммунный метод определения трипсина крови, который в отличие от многих других тестов чувствителен и при гипо-, и при гиперферментных

панкреатитах. Более чувствительным в диагностике панкреатитов считают определение содержания пептида активации трипсиногена в крови и моче [7].

Противоречивы данные о диагностической ценности определения активности сывороточной липазы при панкреатитах. Ряд авторов считают липазу высокоинформативным показателем, чувствительность которого в отношении гиперферментических панкреатитов достигает 99–100%. По нашим данным, напротив, технические трудности определения липазы не оправданы, что связано с ее неспецифичностью, инертностью при панкреатитах. Например, показатель сывороточной липазы увеличивается не только при панкреатите, но и при раке ПЖ, холецистите, остром гепатите, циррозе печени, перитоните, перфорации, завороте, инфаркте кишечника, шоке, травме головы и живота, применении опиатов, гепарина, почечной недостаточности.

Большое значение в диагностике панкреатитов имеет определение концентрации в крови и моче фосфолипазы А₂, повышение показателя которой считают идеальным маркером деструктивных процессов ПЖ.

В диагностике панкреатитов используют изучение активности в крови и других ферментов ПЖ — холестеролэстеразы, эластазы-1, карбокси-пептидаз А и В.

При ОП чувствительность определения различных панкреатических ферментов крови зависит от времени, прошедшего от начала заболевания. Так, в первые 48 часов наиболее чувствительным является определение сывороточной эластазы-1 (100%), несколько ниже — липазы (94%), трипсина (89%), панкреатической изоамилазы (69%). В последующие двое суток показатели составляют соответственно 93, 78, 59, 29%; в период от 96 до 144 часов от начала ОП — 87, 65, 55, 17%; в период от 144 до 240 часов — 75, 48, 35, 14%.

Основными прогностическими тестами (маркерами панкреонекроза) при ОП являются С-реактивный белок (СРБ), эластаза лейкоцитов, ЛДГ, α_2 -макроглобулин, α_2 -антитрипсин (чувствительность при панкреонекрозе соответственно 86, 84, 82, 72, 69%) [11].

В последние годы доказано большое значение в любом воспалительном процессе, в том числе в воспалении ПЖ, цитокинов, которые выделяются лейкоцитами и устремляются в очаг воспаления. В связи с этим уровень провоспалительных интерлейкинов в крови широко используют в качестве маркеров воспаления при панкреатитах. Доказано, что через сутки от начала ОП или атаки ХП в крови повышается содержание интерлейкина-6, а через 48 часов — интерлейкина-8. Параллельно снижается концентрация интерлейкина-10 в крови. Неспецифическим маркером воспаления является также СРБ, содержание которого в крови увеличивается через 72 часа от развития ОП или начала тяжелой атаки ХП.

Через 1–3 суток от начала панкреатической атаки повышается уровень фактора активации тромбоцитов (РАФ), поэтому одним из современных средств лечения панкреатитов является антагонист этого фактора лексипафент. Универсальным маркером инфицирования, в том числе инфицирования панкреонекроза при ОП, тяжелой атаки ХП является повышение уровня прокальцитонина в крови при повторных исследованиях более чем 1,8 нг/мл. Исследования сывороточных маркеров активности воспаления имеют большее значение для оценки тяжести панкреатита, его прогноза, чем для постановки диагноза, так как результаты этих тестов неспецифичны [7].

Для оценки тяжести и прогноза ОП используют также различные балльные системы, например критерии Ranson, Glasgow, APACHE II и др.

С помощью лабораторных тестов можно уточнить этиологию ОП или ХП, если они связаны с заболеваниями желчных путей (билирубин, щелочная фосфатаза), инфекциями (бактерии, простейшие, грибки, паразиты), гиперкальциемией, аутоиммунными заболеваниями. В последние годы возрастает диагностическое значение генетических исследований при подозрении на ХП, в частности изучение мутации гена катионного трипсиногена. Это связано с тем, что некоторые варианты ХП, которые раньше считали идиопатическими, являются генетически обусловленными [9].

На рис. 3 представлен алгоритм диагностики ХП. Как видно из этого алгоритма, лабораторные тесты используются при ХП прежде всего для оценки функционального состояния ПЖ и выявления ее внешнесекреторной недостаточности.

Панкреатические функциональные тесты классифицируют следующим образом:

I. Зондовые — определение содержания бикарбонатов, ферментов в дуоденальном содержимом:

1. *Прямые* — стимуляция непосредственно ацинарных и протоковых клеток ПЖ (секретин-панкреозиминный, секретин-церулеиновый, эуфиллино-кальциевый тесты).

2. *Непрямые* — стимуляция выработки секретина и панкреозимина (тест Лунда, солянокисломасляный тест).

II. Беззондовые тесты:

1. *Прямые* — определение содержания панкреатических ферментов в кале (эластаза-1, химотрипсин и др.).

2. *Непрямые* — определение содержания продуктов гидролиза субстратов:

► в кале (копроскопия, суточное выделение жира);

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ ПРЯМЫХ ЗОНДОВЫХ ТЕСТОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЖ	
Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> • высокие чувствительность и специфичность даже при легкой панкреатической недостаточности • результаты не зависят от функции почек, органов дыхания и т. д. • оценка одновременно объема секрета, дебит-часа бикарбонатов и ферментов (возможно определение типа секреции, подбор ферментного препарата по принципу компенсации) • позволяют отличить первичную недостаточность ПЖ от вторичной • возможна комбинация с УЗИ (секретинный протоковый тест) • высокая корреляция со структурными изменениями ПЖ 	<ul style="list-style-type: none"> • обременительны для больного • затраты времени (1–1,5 ч) • необходимость двухканального зонда • необходимость стандартизации результатов • при отсутствии опыта необходим рентгенконтроль • при отсутствии одноразовых зондов — опасность инфицирования <i>Нр</i> и др. • опасность провокации ухудшения при введении стимуляторов секреции ПЖ

- ▶ в моче (ПАБК-тест, панкреолауриловый тест, тест Шиллинга);
- ▶ в выдыхаемом воздухе (триглицеридный, протеиновый, амилазный и др.).

При использовании зондовых методов и прямых беззондовых тестов определяют активность самих панкреатических ферментов (при применении зондовых методов определяют активность этих ферментов в дуоденальном содержимом, а при применении беззондовых методов оценивают активность ферментов в кале). Различие между прямыми и непрямыми зондовыми методами состоит в том, что при проведении прямых тестов используют стимуляторы, действующие непосредственно на ацинарные и протоковые клетки ПЖ; при проведении непрямых зондовых тестов также определяют активность панкреатических ферментов в дуоденальном содержимом, но используют «косвенную» стимуляцию. Например, при проведении солянокисло-масляного теста соляная кислота и оливковое масло не действуют непосредственно на протоковые и ацинарные клетки ПЖ, а на дуоденальную слизистую. Соляная кислота стимулирует S-клетки этой слизистой, они вырабатывают секретин, который поступает в кровь и тогда уже стимулирует протоковые клетки к выработке бикарбонатов и жидкой части панкреатического секрета. Оливковое масло стимулирует I-клетки дуоденальной слизистой, они вырабатывают холецистокинин-панкреозимин, а он, в свою очередь, стимулирует ацинарные клетки ПЖ к выработке ферментов. Непрямые беззондовые тесты отличаются от всех других тем, что с их помощью оценивают активность не самих ферментов, а содержание продуктов гидролиза субстратов (результат активности ферментов) в кале, моче, выдыхаемом воздухе.

Зондовые методы исследования дуоденального содержимого. При проведении классического секретин-панкреозиминового теста (СПЗТ) больному

вначале вводят секретин, стимулирующий увеличение объема секрета ПЖ и продукцию бикарбонатов. Затем вводят холецистокинин-панкреозимин, который стимулирует выработку ферментов и вызывает сокращение желчного пузыря. Для проведения СПЗТ необходим двухканальный гастродуоденальный зонд. Из желудочного просвета зонда постоянно аспирируют содержимое, чтобы оно не проникало в двенадцатиперстную кишку и не вызвало дополнительной стимуляции панкреатической секреции на фоне введения секретина и панкреозимина. Получаемое из дуоденального просвета зонда содержимое исследуют (оценивают объем, уровень бикарбонатов, ферментов и т. д.).

СПЗТ считают «золотым стандартом» в диагностике патологии ПЖ [7, 8, 11]. До сих пор это положение является аксиомой панкреатологии. И это абсолютно понятно: ведь что может быть лучше определения активности ферментов ПЖ непосредственно в двенадцатиперстной кишке — сразу же после их продукции ПЖ и экскреции! Но, безусловно, и прямые зондовые тесты нельзя идеализировать — они имеют определенные недостатки. В *табл. 1* представлена клиническая оценка прямых зондовых функциональных тестов. Два из недостатков, указанных в *табл. 1* (в ряде случаев необходимость рентгенконтроля положения оливы и возможность инфицирования *Helicobacter pylori*) устранимы при наличии опытной сестры в зондовом кабинете и одноразовых зондов или при надежной их стерилизации (эти проблемы в нашей клинике решены). Что касается опасности провокации ухудшения при введении стимуляторов панкреатической секреции, то это действительно возможно, особенно при обструктивном ХП. Для уменьшения этой опасности мы проводим зондирование только после купирования обострения, четкого уменьшения выраженности болевого синдрома, то есть перед выпиской пациента из клиники, а иногда и после нее.

В табл. 1 указано, что СПЗТ позволяет отличить первичную недостаточность функции ПЖ от вторичной. Действительно, это так. Если имеет место первичная панкреатическая недостаточность, то ПЖ просто «выдает» меньшую активность ферментов и бикарбонатов, меньший объем секрета в дуоденальный просвет, так как поражена ее паренхима и железа «сдает позиции» (например, при ХП, муковисцидозе). При вторичной панкреатической недостаточности количество ферментов ПЖ в дуоденальном просвете при поведении СПЗТ окажется нормальным, так как при такой панкреатической недостаточности ферменты синтезируются в достаточном количестве, но недостаточно активируются (например, при холестазах из-за недостаточного количества желчных кислот, активирующих липазу в дуоденальном просвете). Для интерпретации результатов зондового исследования выделяют патологические типы секреции ПЖ: нижний и верхний обструктивный, гипосекреторный, гипосекреторный, дукулярный [2].

Еще одно огромное преимущество прямых зондовых тестов состоит в том, что в получаемом дуоденальном содержимом можно определять все панкреатические ферменты — были бы соответствующие реактивы. Можно определять и содержание электролитов, и физико-химические свойства дуоденального содержимого. Но особенно важно определять показатели липазы, так как снижение продукции именно этого фермента ответственно в первую очередь за мальдигестию и вообще за проявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ. К сожалению, в отечественных руководствах почему-то указывается, что в дуоденальном содержимом не определяют липазу [7]. Но это как минимум заблуждение. Главное — получить дуоденальное содержимое, а уж определить в нем можно все, что душе угодно. Липазу в дуоденальном содержимом определяют во всем мире, так как это важно для оценки функции ПЖ и прогноза ее патологии, для подбора дозы ферментных препаратов по принципу компенсации недостающей продукции липазы. Липазу в дуоденальном содержимом мы определяем и в нашей клинике без особых технических проблем с использованием наборов *Sentinell* (Италия), весьма доступных по стоимости. По липазе оценивается и «мощность» ферментных препаратов для заместительной терапии. Безусловным лидером в этом отношении является креон, который содержит 10000 FIP липазы в капсуле (креон 10000) или 25000 FIP липазы в капсуле (креон 25000).

Непрямые зондовые тесты. Классическим непрямым зондовым тестом для исследования внешнесекреторной функции ПЖ является тест Лунда со стандартной пищевой нагрузкой. Больному наносят обычный одноканальный дуоденальный зонд, после чего через него вводят стандартный завтрак (смесь из 18 г оливкового масла, 15 г сухого молока, 40 г глюкозы, 15 мл клубничного сиропа,

30 мл теплой воды). Затем собирают четыре 30-минутные порции дуоденального содержимого, определяя в них дебит ферментов. Но тест Лунда информативен лишь при тяжелой экзокринной недостаточности ПЖ [0]. Кроме того, тест Лунда имеет низкие чувствительность и специфичность, его результаты зависят от состояния дуоденальной слизистой и продукции ею секретина, холецистокинина-панкреозимина, выполнение теста занимает длительное время (2 часа). Обременительным для медперсонала является подготовка специального «завтрака» [7].

Беззондовые методы представлены фекальными, дыхательными тестами, а также определением продуктов расщепления субстратов в моче. Из фекальных тестов наиболее распространена традиционная копроскопия (непрямой беззондовый тест), при которой у больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ определяются классические симптомы: стеато-, амило-, креато-, лиентерея. Однако эти признаки появляются только при тяжелой экзокринной недостаточности, когда функционируют не более 10% ацинарных клеток. Для повышения информативности копрологического исследования предлагают изучать липидограмму кала, в частности определять в нем содержание триглицеридов.

Диагностическая чувствительность и специфичность теста определения эластазы-1 в кале (прямой беззондовый тест) выше, чем при определении активности других панкреатических ферментов, например, химотрипсина. Эластаза-1 обладает высокой стабильностью во время интестинального пассажа. На определение эластазы-1 не влияет одновременный прием препаратов панкреатических ферментов. Кроме того, корреляция активности эластазы-1 в фекалиях с активностью дуоденальных энзимов более тесная, чем с активностью химотрипсина фекалий. Поэтому определение эластазы-1 в кале называют «золотым стандартом» в диагностике экзокринной недостаточности ПЖ. Важно, что показатели фекальной эластазы реально взаимосвязаны с тяжестью течения и скоростью прогрессирования ХП. В связи с тем, что в последние годы определение фекальной панкреатической эластазы-1 стало возможным на Украине, разберем подробнее диагностические возможности этого теста (табл. 2). Достоинства исследования фекальной эластазы значительно важнее негативных штрихов. Но последние нужно знать практическому врачу, так как в противном случае диагностика ХП будет проводиться только по патологическим результатам исследования фекальной эластазы, то есть при абсолютизации этого теста. В этой ситуации более половины больных легкими формами ХП останутся без правильного диагноза. А ведь именно эта

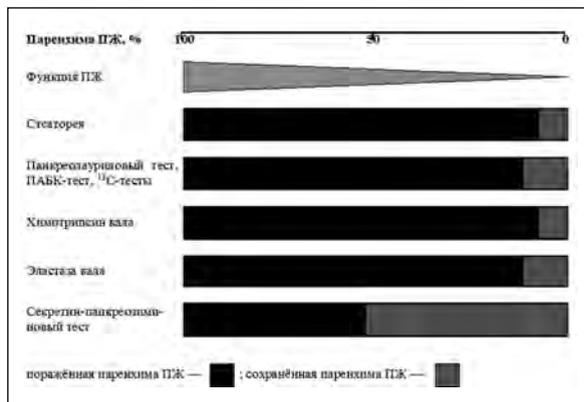


Рис. 4. Чувствительность функциональных тестов в зависимости от объема поражения паренхимы ПЖ [0, 0]

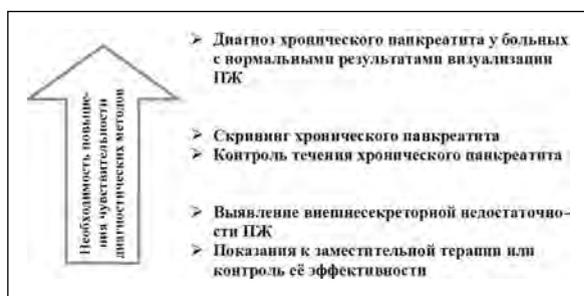


Рис. 5. Требования к чувствительности функциональных тестов при XII в зависимости от цели исследования [0, 0]

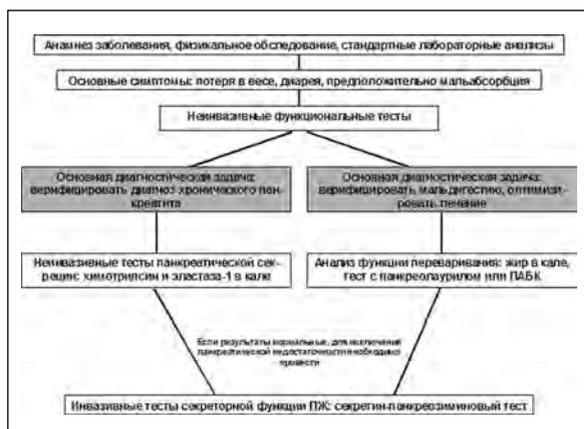


Рис. 6. Дифференцированное использование функциональных тестов [0, 0]

категория больных перспективна в отношении эффективности лечения. Эластазный тест не выявляет патологии у 44,1% всех больных ХП [3].

Интересно, что отсутствует взаимосвязь между уровнем эластазы кала и наличием, выраженностью стеато- и креатореи. То есть эластазный тест и копрограмма являются взаимно дополняющими, а не взаимно исключающими методами, так как отражают разные стороны процесса переваривания пищи [3].

Как и копроскопия, другие непрямые беззондовые методы основаны на том, что принимаемый больным субстрат расщепляется в просвете кишки панкреатическими ферментами и один из остатков экскретируется с мочой или выделяется с выдыхаемым воздухом. По величине этой экскреции и судят о состоянии экзокринной функции ПЖ. Чаще в клинической практике в качестве субстратов используют бензоилтирозилпарааминобензойную кислоту (ПАБК-тест) и флюоресцеина дилаурат (панкреолауриловый тест) с определением содержания продуктов их гидролиза в моче. Еще одним вариантом такого теста является двойной тест Шиллинга.

Перспективными являются дыхательные тесты, основанные на том, что принимаемый больным субстрат, меченный радиоактивной меткой, расщепляется под действием панкреатических ферментов. Метаболит определяется в выдыхаемом воздухе. Например, холестерил [¹¹³C]октаноат расщепляется холестероластеразой, ¹³C-меченый кукурузный крахмал — амилазой, ¹⁴CO₂-триолеин — липазой и т.д. Подробнее о методике проведения и оценке результатов дыхательных тестов можно прочесть в монографии и статье В.Г. Передерия и соавт. [1, 4].

Клиническая оценка непрямых беззондовых функциональных тестов (дыхательных тестов, ПАБК-теста, панкреолаурилового теста) представлена в табл. 3.

Диагностическая ценность неинвазивных тестов всегда ниже, чем информативность зондовых исследований. При проведении прямых беззондовых тестов панкреатические ферменты определяют не в дуоденальном содержимом, а, например, в кале. Безусловно, при транзите по пищеварительному тракту ферменты «расходятся» (иначе зачем же они производятся?), с ними происходит ряд превращений. А в кале мы определяем то, что после всего этого сохранилось от активности фермента. При использовании непрямых беззондовых методов субстрат после расщепления ферментами ПЖ проходит метаболизм в печени, почках, энтероцитах, легких и т.д. (рис. 10, 11). То есть количество выделяющегося метаболита субстрата зависит не только от функционального состояния ПЖ, но и от состояния других органов. Отсюда — снижение информативности и, главное, специфичности. Более высокая информативность зондовых тестов подтверждена многочисленными исследованиями. Приведу результаты лишь одного из метаанализов (уровень А доказательной медицины) [13]. Информативность беззондовых методов сравнивали с данными СПЗТ,

Таблица 2

**ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ФЕКАЛЬНОЙ
ЭЛАСТАЗЫ-1 ПРИ ХП [0]**

Положительные качества теста	Против абсолютизации результатов
<ul style="list-style-type: none"> высокая чувствительность при умеренной и тяжелой панкреатической недостаточности (88–100%) корреляция с результатами СПЗТ, особенно при умеренной и тяжелой недостаточности ПЖ неинвазивность, простота исследования незначительная инактивация при транзите по пищеварительному тракту из-за отсутствия влияния на эластазу других пищеварительных ферментов отсутствие необходимости отмены ферментных препаратов перед исследованием, так как диагностические наборы содержат антитела только к человеческой, а не животной эластазе связь с частотой обострений ХП, интенсивностью боли несущественные колебания показателей у одного больного длительное время — высокая воспроизводимость результата возможность хранения проб в течение недели при комнатной температуре 	<ul style="list-style-type: none"> ложноположительные результаты при диарее из-за «разведения» кала (для устранения этого недостатка следует применять лиофилизацию кала) невозможность отличить первичную (заболевание ПЖ) и вторичную (вследствие патологии тонкой кишки) панкреатическую недостаточность и вследствие этого недостаточная специфичность для заболеваний ПЖ и конкретно для ХП низкая чувствительность при легкой недостаточности ПЖ (40–63%) отсутствие четкой зависимости результатов от тяжести структурных изменений ПЖ высокая стоимость нечеткость оценки результатов заместительной терапии ферментной недостаточности интегральная оценка недостаточности ПЖ, а не снижения продукции конкретных ферментов

так как, как уже было указано выше, он считается «золотым стандартом» оценки функционального состояния ПЖ. Было показано, что чувствительность определения хомотрипсина кала при легкой внешне-секреторной недостаточности ПЖ составляет 54%, при умеренной — 53%, при тяжелой — 89%. Специфичность этого исследования при панкреатической недостаточности составила 74%. Чувствительность ПАБК-теста при легкой недостаточности ПЖ составила 49%, при умеренной — 64%, при тяжелой — 72%; специфичность — 83%. При оценке панкреолаурилового теста выяснилось, что его чувствительность при легкой панкреатической недостаточности не превышает 63%, при умеренной — 76% и при тяжелой — 94%; специфичность — 85%. Чувствительность определения фекальной панкреатической эластазы-1 при легкой панкреатической недостаточности составила 54%, при умеренной — 75%, при тяжелой — 95%; специфичность — 79%. Было сделано заключение, что ни один из неинвазивных тестов не является достаточно чувствительным для достоверной диагностики легкой и умеренной внешне-секреторной недостаточности ПЖ.

Для выбора теста, оценивающего функциональное состояние ПЖ, следует учитывать данные на *рис. 4 и 5*, дополняющие друг друга. Понятно, что при меньшем объеме поражения и большем объеме сохранной паренхимы ПЖ необходимо использовать более чувствительные тесты. Например, при подозрении на ХП, но отсутствии структурных изменений ПЖ функциональную недостаточность органа можно выявить только с помощью прямого (зондового) исследования, так как оно наиболее чувствительно

(*рис. 4*), реагирует раньше на снижение функциональной активности ПЖ. В то же время тяжелую панкреатическую недостаточность можно выявить и без зондирования — определением фекальной эластазы-1, а в ряде случаев даже при рутинной копроскопии (*рис. 4, 5*).

Выбору функционального теста поможет также алгоритм, представленный на *рис. 6*.

Для оценки эндокринной функции ПЖ применяют следующие тесты:

I. Статические тесты:

- уровень глюкозы в крови;
- уровень инсулина, С-пептида, панкреатического полипептида, глюкагона в крови;

II. Динамические тесты:

- определение в крови глюкозы и гормонов ПЖ до и в динамике после нагрузки (глюкозой, аргинином, секретинном и др.).

Наиболее специфичен для ХП аргининовый тест — определение уровня глюкагона в крови после инфузии аргинина — нарушения только при панкреатогенном, но не первичном диабете [5].

Для повышения информативности показателей уровня ферментов в крови, моче, дуоденальном содержимом и для упрощения выбора тактики лечения мы предлагаем выделять функциональные синдромы с учетом состояния и внешне-, и внутрисекреторной функции ПЖ (см. табл. 3 в статье «Есть ли у нас, наконец, практическая классификация хронического панкреатита?» в журнале «Эксперим. и клин. гастроэнтерология», 2007, № 6, С. 48–58).

Таблица 3

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НЕПРЯМЫХ БЕЗЗОНДОВЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ТЕСТОВ

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> • простота и быстрота выполнения • неинвазивность • унификация выполнения, норм (высокая воспроизводимость результатов) 	<ul style="list-style-type: none"> • высокая стоимость (триглицеридный тест) • работа с изотопами (14C) • невозможность отличить первичную от вторичной недостаточности ПЖ • каждый тест дает оценку степени активности только одного типа ферментов (протеолиз, липолиз и др.), то есть для полного представления о функции ПЖ необходимо проводить несколько различных тестов • чувствительность и специфичность ниже, чем у зондовых тестов • результаты зависят от состояния почек, органов дыхания и др. • необходимость отмены ферментных препаратов

В диагностике заболеваний ПЖ применяют также исследование содержания специфических белков в крови и в секрете ПЖ. Уровень литостатина — белка панкреатических камней — понижен в соке ПЖ при кальцифицирующем панкреатите. Содержание лактоферрина увеличено в соке ПЖ при ХП, но не при раке ПЖ [8].

Большое значение в диагностике рака ПЖ и в дифференциальной диагностике рака ПЖ и ХП имеет исследование содержания опухоль-ассоциированных белков — «онкомаркеров» в крови. Чувствительность определения СА 19-9 (карбоантигена 19-9) при раке ПЖ составляет 86%, а специфичность — 87%. Его средний уровень в крови при раке ПЖ — 228 U/ml (6,9–70000 U/ml). У 13% больных ХП также возможно увеличение показателя, но не более 120 U/ml (норма до 37 U/ml). Результаты исследования коррелируют со стадией, резектабельностью

рака ПЖ, продолжительностью жизни после операции и метастазированием [11].

СЕА (раково-эмбриональный антиген) — чувствительность при раке ПЖ 64%, специфичность 33%. При ХП возможно увеличение показателя, но не более 10 нг/мл (норма до 5 нг/мл) [11].

При раке ПЖ выявляют мутации генов p53 и K-ras в панкреатическом секрете [12].

Подводя итог изложению клинического значения лабораторных тестов для диагностики заболеваний ПЖ, хочу акцентировать внимание, что выбирает эти тесты и оценивает их результаты врач. То есть его роль в постановке диагноза по-прежнему остается ведущей и непререкаемой. В заключение статьи так и просится высказывание академика М. М. Губергрица: *«Перед дополнительными методами нужно снимать шляпу, но не голову».*

NOTA BENE!

Для выявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ можно (но малоинформативно) исследовать уровень панкреоспецифических ферментов в крови (иммунореактивный трипсин, Р-изоамилаза и др.), но для данной цели эти показатели имеют низкую чувствительность при высокой специфичности. Определение активности панкреатических ферментов в крови необходимо для выявления «уклонения» ферментов в кровь, то есть для диагностики ОП (атаки ХП), но не для оценки внешнесекреторной недостаточности ПЖ. И наоборот — функциональные тесты (дебит-час ферментов ПЖ в двенадцатиперстной кишке и др.) показаны для диагностики внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ХП, муковисцидоз, рак ПЖ и т. д.), но не для выявления «уклонения» ферментов в кровь. К сожалению, эти каноны панкреатологии иногда

не учитывают. Например, если все же определять уровень иммунореактивного трипсина в крови для выявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ, то мы получим снижение показателя лишь при очень тяжелой панкреатической недостаточности. То есть чувствительность теста будет низкой. Это и отмечают авторы одной из последних отечественных монографий по панкреатологии [0]. И это, безусловно, правильно. Но ведь определение иммунореактивного трипсина широко проводится панкреатологами всего мира, несмотря на высокую стоимость и техническую сложность исследования. Дело в том, что врачу нужно знать место каждого исследования. А место определения иммунореактивного трипсина — для выявления и оценки выраженности феномена «уклонения» ферментов в кровь. При этом трипсин показывает высочайшую чувствитель-

ность и специфичность. Вот эта сторона медали не отражена в упомянутой выше монографии. А зря... То же самое следует сказать о других панкреатоспецифических ферментах, например о панкреатической изоамилазе. Более очевидно обратное: наверное, никому не придет в голову определять дебит-час панкреатических ферментов в дуоденальном просвете для оценки «уклонения» ферментов в кровь. Эти методы, конечно же, помогут только в диагностике внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Короче говоря, если нужно выявить «уклонение» ферментов в кровь — определяйте активность ферментов в крови, а не в дуоденальном содержимом (лучше панкреатоспецифических ферментов); если нужно выявить внешнесекреторную недостаточность ПЖ — определяйте активность ферментов в дуоденальном содержимом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы. Что это такое? Как часто встречается? Как диагностируется и лечится? В вопросах и ответах гастроэнтеролога врачам и пациентам/В. Г. Передерий, С. М. Ткач, А. С. Ларин и др. — Киев: Твиса, 2005. — 193 с.
2. Губергриц, Н. Б. Клиническая панкреатология/Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христич. — Донецк: Лебедь, 2000. — 416 с.
3. Ивашкин, В. Т. Использование метода определения панкреатической эластазы в кале в диагностике хронического панкреатита/В. Т. Ивашкин, А. В. Охлобыстин, Н. Баярмаа//Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2002. — №2. — С. 8–14.
4. Место дыхательных тестов в диагностике заболеваний органов пищеварения/В. Г. Передерий, Н. И. Швец, С. М. Ткач и др.//Сучасна гастроентерол., гепатол. — 2000. — №1. — С. 21–25.
5. Надинская, М. Ю. Методы исследования функций поджелудочной железы/М. Ю. Надинская//Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — №3. — С. 24–29.
6. Atlas of Clinical Gastroenterology: 3th ed./A. Forbes, J. J. Misiewicz, C. C. Compton et al. — Edinburgh et al.: Elsevier Mosby, 2005. — 358 p.
7. Clinical Pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons/Ed. J. E. Dominguez-Munoz. — A Blackwell Publishing Company, 2005. — 535 p.
8. Diseases of the pancreas/M. W. Büchler, W. Uhl, P. Malfertheiner, M. G. Sarr. — Basel; Freiburg; Paris et al.: Karger, 2004. — 212 p.
9. Etemad, B. Chronic pancreatitis: Diagnosis, classification, and new genetic developments/B. Etemad, D. C. Whitcomb//Gastroenterology. — 2001. — Vol. 120. — P. 682–707.
10. Netter F. H. The Netter collection of medical illustrations: Vol. 3. Digestive System, p. 3/F. H. Netter. — New York: Colorpress, 2001. — 200 p.
11. The Pancreas/Ed. H. G. Beger et al. — Oxford et al.: Blackwell Science Ltd., 1998. — Vol. 1. — 885 p.
12. Pancreatic cancer: molecular and clinical advances/Ed. J. P. Neoptolemos, N. R. Lemoine. — Oxford: Blackwell Science, 1996. — 346 p.
13. Siegmund, E. The diagnostic validity of non-invasive pancreatic function tests/E. Siegmund, J. M. Löhr, P. Schuff-Werner. — A meta-analysis//Z. Gastroenterol. — 2004. — Bd. 42. — S. 1117–1128.
14. Tytgat, G. N. I. Chronic pancreatitis/G. N. I. Tytgat, M. J. Bruno. — London: Tines Mirror Internat. Publ. Ltd., 1996. — 36 p.