

ХАРАКТЕРИСТИКА ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**Марина Федоровна ОСИПЕНКО¹, Юлия Юрьевна ВЕНЖИНА², Елена Альбертовна ЖУК¹**¹ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52²МУЗ городская клиническая больница № 7
630005, г. Новосибирск, ул. Ольги Жилиной, 90а

Целью работы явилось изучение особенностей течения относительной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Основную группу составили 19 пациентов с заболеваниями пищеварительного тракта (энтеропатии разного генеза, последствия резекции желудка и тонкой кишки) и внепанкреатической (относительной) внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы. Группой сравнения были 29 больных хроническим панкреатитом с панкреатической (абсолютной) внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы. Оценка внешнесекреторной функции поджелудочной железы проводилась по уровню панкреатической эластазы (ПЭ) 1 в кале. Обнаружено, что относительная внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы формируется вследствие разных внепанкреатических заболеваний пищеварительного тракта и сопровождается снижением уровня панкреатической эластазы 1 в кале. Концентрация панкреатической эластазы 1 может нормализоваться при устранении причин, способствующих формированию относительной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы проявляется более значительным похуданием, возникает в более молодом возрасте, чаще сопровождается диарейным синдромом, хуже реагирует на лечение ферментными препаратами.

Ключевые слова: внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, поджелудочная железа, панкреатическая эластаза 1.

При отсутствии первичного заболевания поджелудочной железы (ПЖ) ряд патофизиологических механизмов может лежать в основе снижения концентрации панкреатических ферментов в просвете кишки и развитию относительной внешнесекреторной недостаточности (ВН), что приводит в дальнейшем к мальдигестии и мальабсорбции. Причины, способствующие развитию относительной ВН, многообразны. Энтеропатии разного генеза приводят к снижению синтеза стимуляторов секреции ПЖ в слизистой двенадцатиперстной кишки, а также к асинхронизму между транзитом пищи и поступлением желчи и панкреатических ферментов в тонкую кишку [1]. Частичная или полная резекция желудка или тонкой кишки с развивающимися после этого пострезекционными расстройствами способствует дефициту ферментов ПЖ, главным образом за счет асинхронизма между секрецией ферментов ПЖ и желчи и поступлением пищи в просвет кишечника [1]. В основном изучается абсолютная ВН ПЖ, связанная с патологией самого органа. Поэтому цель исследований была сформулирована следующим образом: изучить клинические особенности относительной ВН ПЖ.

Материалы и методы

Среди пациентов с хроническим панкреатитом, энтеропатиями различного генеза (лямблиозная, глютенная, болезнь Крона с поражением тонкой кишки), пострезекционными расстройствами выявлялись больные с ВН ПЖ. **Критерии включения:** пациенты с абсолютной и относительной ВН ПЖ. **Критерии исключения:** пациенты с нормальным функциональным состоянием внешнесекреторной функции ПЖ.

Для выявления ВН ПЖ проводилась оценка концентрации панкреатической эластазы (ПЭ) 1 в кале иммуноферментным методом с моноклональными антителами (сэндвич-тип ИФА, ScheBo® Эластаза 1-копрологический тест, Германия). Каждый из методов определения функции поджелудочной железы имеет свои особенности. Особенностью этого является то, что он определяет, по сути, внутрипросветную концентрацию высокоспецифичного для поджелудочной железы фермента в естественных условиях и не позволяет сам по себе определить причину снижения, если она имеется. То есть снижение концентрации фермента может быть следствием как патологии самой поджелудочной железы (панкреатит, опухоль, резекция

Осипенко М.Ф. — д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, e-mail: ngma@bk.ru
Венжина Ю.Ю. — канд.м.н., врач-гастроэнтеролог ПКДО, e-mail: venjuu@mail.ru
Жук Е.А. — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней, e-mail: ezjuk@mail.ru

органа), так и нарушения стимулирующих влияний. Этот метод признан ведущим в неинвазивной диагностике ВН ПЖ.

ПЭ 1 является протеолитическим ферментом пищеварения, продуцируемым исключительно ПЖ [2], отличается высокой стабильностью при пассаже по желудочно-кишечному тракту. На концентрацию ПЭ 1 в кале не оказывает влияние прием ферментных препаратов. Хотя чувствительность теста в диагностике экскреторной недостаточности ПЖ колеблется и составляет около 93% при тяжелой недостаточности (на поздних стадиях ХП) и 50–60% при средней и легкой экскреторной недостаточности (на ранних стадиях заболевания) [3, 4], его преимущество заключается в высокой специфичности для диагностики экскреторной недостаточности ПЖ, которая составляет более 90% [3–5]. Концентрация ПЭ 1 выше 200 мкг/г кала расценивалась как норма, от 100 до 200 мкг/г кала — как легкая (умеренная) степень ВН ПЖ, менее 100 мкг/г кала — как тяжелая степень ВН ПЖ. Содержание ПЭ 1 в кале в 5 раз выше содержания фермента в дуоденальном соке, в результате обезвоживания каловых масс, поэтому снижение концентрации ПЭ 1 в кале может быть у пациентов с различными формами диареи [6]. У всех пациентов мы добивались более густой консистенции кала, применяя симптоматические средства, антидиарейные препараты перед проведением исследования концентрации ПЭ 1. Все 48 больных, включенных в исследование, имели сниженный уровень ПЭ 1, что было свидетельством ВН ПЖ.

Основную группу составили 19 пациентов с энтеропатиями различного генеза, последствиями резекции желудка и тонкой кишки, у которых по данным эластазного теста была выявлена относительная ВН ПЖ. Средняя концентрация ПЭ 1 в кале у них составила $138,9 \pm 3,2$ мкг/г кала, диапазон изменений от 46,0 до 195,0 мкг/г кала. Лямблиозная энтеропатия была диагностирована у 9 больных, глютенная энтеропатия — у 6, болезнь Крона с поражением тонкой кишки — у 1, гастрэктомия — у 2, синдром короткой тонкой кишки — у 1 пациента. Длительное (около двух лет) наблюдение в этой группе не выявило признаков патологии ПЖ, в том числе и по результатам визуализирующих методов обследований (ультразвуковое исследование, компьютерная томография и/или спиральная компьютерная томография).

Группой сравнения явились больные хроническим панкреатитом с абсолютной ВН ПЖ —

29 пациентов, средняя концентрация ПЭ 1 в кале составила у них $119,3 \pm 53,3$ мкг/г кала, диапазон изменений от 39,2 до 197,0 мкг/г кала.

Сравнение этих групп больных осуществлялось по анамнестическим показателям, данным клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования. Также оценивалась эффективность ферментных препаратов в купировании диарейного синдрома. Результат определялся на 14 день терапии. Через 1 год наблюдения повторно оценивалась концентрация ПЭ 1 в обеих группах.

Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской Декларации (2000 г.).

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), отношение шансов (OR), 95%-й доверительный интервал (95% CI). Различия между группами оценивали с помощью критериев Стьюдента и χ^2 , достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Оптимальное переваривание и всасывание питательных веществ требует сложного взаимодействия между двигательной и секреторной функциями желудочно-кишечного тракта. В этом процессе панкреатические ферменты играют ключевую роль [1, 6, 7]. Вследствие патологии самой ПЖ, из-за уменьшения объема функционирующей паренхимы, происходит абсолютное уменьшение продукции пищеварительных ферментов [3, 8]. Относительная ВН ПЖ развивается вследствие внепанкреатических причин, таких как инактивация, разведение концентрации ферментов ПЖ в просвете кишки, быстрый транзит кишечного содержимого, нарушение смешивания ферментов с химусом. Кроме того, снижение синтеза панкреатических ферментов может быть связано с нарушением регуляции функции ПЖ, в частности, с уменьшением продукции панкреозимина и секретина [5, 8].

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы является одной из основных причин, приводящих к развитию мальдигестии и мальабсорбции. Ее клинические проявления универсальны и не зависят от причин, вызвавших ее [4, 9]. Согласно последним клиническим рекомендациям Всемирного общества гастроэнтерологов, с клинических позиций разницы между мальдигестией и мальабсорбцией очень размыты и нечетки [10].

Все пациенты, включенные в исследование, имели основные клинические проявления ВН ПЖ разной степени выраженности: нарушение стула (неустойчивый стул со склонностью к диарее) и/или снижение массы тела [5, 9]. При этом следует учитывать, что клинически выраженная мальабсорбция с выраженной потерей веса, диареей, признаками авитаминоза — это одно из самых поздних осложнений как хронического панкреатита, наиболее частой причины абсолютной ВН ПЖ, так и различных видов энтеропатии и пострезекционных расстройств [1, 4]. В целом основная группа отличалась неоднородностью. В нее вошли пациенты с поражением тонкой кишки (энтеропатии различного генеза: лямблиозная, глютенная, болезнь Крона), с пострезекционными синдромами (гастрэктомия, резекция тонкой кишки) (табл. 1).

Анализ клинико-анамнестических данных выявил, что пациенты основной группы моложе ($p = 0,002$) и имеют более короткий анамнез

заболевания ($p = 0,004$) (табл. 2). К клиническим особенностям следует отнести достоверно более высокую частоту диарейного синдрома (100%), по сравнению с больными в группе сравнения (52,6%). Шансы наличия ВН при диарейном синдроме возрастают в 8,9 раза (OR 8,9; 95% CI 1,01–78,1; $p = 0,049$). Также среди пациентов с относительной ВН ПЖ достоверно чаще встречалось снижение индекса массы тела ($\text{ИМТ} \leq 18,5 \text{ кг/м}^2$) (OR 5,3; 95% CI 1,04–26,58; $p = 0,044$). По данным литературы основными клиническими проявлениями относительной экскреторной недостаточности, вызванной энтеропатиями, являются вздутие живота, диарея и похудание. Болевой синдром не типичен [9]. В группе сравнения абдоминальная боль выявлялась в 92,1%, снижение массы тела — в 63,2%, диарея — в 52,6% и астенический синдром — в 76,3% случаев. Важной анамнестической особенностью больных хроническим панкреатитом с ВН ПЖ являлась большая продолжительность заболевания — $13,4 \pm 4,5$ лет.

Таблица 1

Характеристика больных с относительной внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы ($M \pm m$)

Патология	n	Возраст, лет	Количество мужчин / женщин	Содержание ПЭ 1, мкг/г кала	Давность симптомов, лет
Лямблиозная энтеропатия	9	$34,8 \pm 4,0$ (от 30 до 40)	4 / 5	$158,3 \pm 25,7$ (от 137,5 до 195)	$2,2 \pm 1,3$ (от 1 до 4)
Глютенная энтеропатия (целиакия)	6	$26,0 \pm 2,8$ (от 24 до 28)	3 / 3	$77,0 \pm 43,8$ (от 46 до 108)	$4,5 \pm 2,1$ (от 3 до 6)
Гастрэктомия	2	52,0	0 / 2	136,0	1,5
Болезнь Крона	1	21,0	0 / 1	143,5	2,0
Синдром короткой кишки	1	16,0	0 / 1	150,0	3,0

Таблица 2

Сравнительная характеристика больных с относительной и абсолютной внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	p
Количество пациентов: всего	19	29	0,22
мужчин	7 (36,8%)	6 (20,7%)	
женщин	12 (63,2%)	23 (79,3%)	
Средний возраст, лет	$33,6 \pm 10,9$	$55,6 \pm 11,2$	0,002
Давность симптомов, лет	$3,4 \pm 2,6$	$12,7 \pm 4,5$	0,004
Содержание ПЭ 1, мкг/г кала	$138,9 \pm 43,2$ (от 46 до 195)	$119,3 \pm 53,3$ (от 39,2 до 197)	0,309
ИМТ, кг/м^2	$23,8 \pm 4,2$	$29,4 \pm 6$	0,034
ИМТ $\leq 18,5 \text{ кг/м}^2$ (количество пациентов, %)	44,4	13,2	0,044

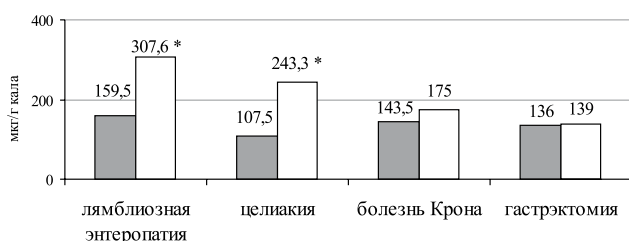


Рис. Содержание панкреатической эластазы 1 у пациентов с относительной внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы исходно (■) и через 1 год (□) в зависимости от причины, ее вызвавшей; 200 мкг/г кала — нормальное значение содержания ПЭ 1, * — отличие от исходного значения достоверно при $p < 0,05$.

При проведении сравнительного исследования эффективности использования ферментного препарата с высоким содержанием липазы 25000 ЕД при диарейном синдроме, вызванном ВН ПЖ разного происхождения, проводилась оценка его эффективности на 14 день по купированию диарейного синдрома. В исследование вошли 19 пациентов основной группы и 20 пациентов из группы сравнения. У больных в группе сравнения (абсолютная ВН) купирование диарейного синдрома было отмечено в 95% случаев, а среди пациентов основной группы (с относительной ВН ПЖ) — достоверно реже, в 58,3% случаев. При этом шансы выявления абсолютной экскреторной недостаточности при диарейном синдроме, купирующемся применением ферментных препаратов, возрастают в 13,5 раза (OR 13,5; 95% CI 1,3–137,4; $p = 0,027$). Полученные данные подтверждают результаты исследований о том, что ферментные препараты более эффективны при абсолютной ВН ПЖ [11, 12].

Оценка концентрации ПЭ 1 в динамике показала, что при относительной ВН ПЖ при воздействии на причину ВН возможна нормализация концентрации ПЭ 1, то есть восстановление продукции ферментов ПЖ (**рис.**). Прежде всего, это касается энтеропатий — глютенной и лямблиозной. При соблюдении аглютенной диеты в течение 6–12 месяцев, а также после проведения противолямблиозной терапии происходит купирование клинических проявлений с тенденцией к морфологическому восстановлению нормальной структуры слизистой оболочки тонкой кишки [9].

Заключение

Таким образом, относительная ВН ПЖ развивается вследствие разных внепанкреатических заболеваний, может исчезать при купиро-

вании вызвавшей ее причины, проявляется в основном диареей и/или более значительным снижением массы тела, возникает в более молодом возрасте и имеет более короткий анамнез основного заболевания, чаще сопровождается диарейным синдромом, который хуже реагирует на лечение ферментными препаратами.

Литература

- Keller J., Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease // Gut. 2005. 54. (Suppl. 6). vi1-vi28.
- Коротко Г.Ф. Секретция поджелудочной железы. М.: Триада-Х, 2002.
- Korotko G. F. Secretion of a pancreas. M: Triada-X, 2002.
- Калинин А.В. Хронический панкреатит: этиология, классификация, клиника, диагностика, лечение и профилактика: метод. указания. М.: ГИУВ МО РФ, 2006.
- Kalinin A.V. Chronic pancreatitis: aetiology, classification, clinic, diagnostics, treatment and preventive maintenance: the educational-methodical grant. M, 2006.
- Dominguez-Munoz J.E. Clinical Pancreatology for Practising Gastroenterologists and Surgeons. Blackwell Publishing, 2007. 533 p.
- Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучеравый Ю.А. Хронический панкреатит. М.: Медицина, 2005.
- Maev I.V., Kazyulin A.N., Kucheryavy U.A. Chronic pancreatitis. M.: Medicina, 2005.
- Szegoleit A., Krause E., Klör H.U. et al. Elastase 1 and chymotrypsin B in pancreatic juice and feces // Clin. Biochem. 1989. 22. 85–89.
- Carroccio A., Iacono G., Montalto G. et al. Pancreatic enzyme therapy in childhood celiac disease. A double-blind prospective randomized study // Dig. Dis. Sci. 1994. 39. 2235–2242.
- Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Рекомендации к назначению ферментных препаратов при синдроме нарушенного пищеварения и всасывания // Леч. врач. 2001; 6: 48–52.
- Grigoryev P.Ya., Yakovenko E.P. Recommendations to purpose of fermental preparations at a syndrome of the broken digestion and adsorbition // The attend. phys. 2001; 6: 48–52.
- Логинов А.С., Парфенов А.И. Болезни кишечника: руководство для врачей. М.: Медицина 2000.
- Loginov A. S., Parfenov A.I. Illnesses of intestines: a management for doctors. M.: Medicina, 2000.
- Guidelines OMEGA, 2004
- Губергриц Н.Б. Лечение панкреатитов. Ферментные препараты в гастроэнтерологии. М.: Медпрактика, 2003.
- Gubergrihc N.B. Treatment of a pancreatitis. Ferment preparations in gastroenterology. M: Medpractica, 2003.
- Ивашкин В.Т. Боль при хроническом панкреатите. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2004; 14(1): 4–8.
- Ivashkin V.T. Pain at a chronic pancreatitis // Rus. Mag. Gastroenterol., Hepatol., Coloproctol. 2004; 14(1): 4–8.

CHARACTERISTICS OF RELATIVE EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY

Marina Fedorovna OSIPENKO¹, Julia Yur'evna VENZHINA², Elena Al'bertovna ZHUK¹

¹*Novosibirsk State Medical University
52, Krasny prospect, Novosibirsk, 630091*

²*Clinical City Hospital № 7
90a, O. Gilinoy st., Novosibirsk, 630005*

The aim was to study the features of the relative exocrine pancreatic insufficiency. Experimental group consisted of 19 patients with diseases of the digestive tract (enteropathy of different genesis, consequences of stomach and small intestine resection), with symptoms of relative exocrine pancreatic insufficiency. The group of comparison included 29 patients with chronic pancreatitis with absolute exocrine pancreatic insufficiency. Evaluation of exocrine pancreatic insufficiency was conducted revising the level of pancreatic elastase 1 in stool. Relative exocrine pancreatic insufficiency was shown to be produced as a result of various non-pancreatic diseases of the digestive tract and is accompanied with reduced level of pancreatic elastase 1 in stool. Pancreatic elastase 1 concentration can be normalized after treatment of the reasons, leading to the relative exocrine pancreatic insufficiency. Relative exocrine pancreatic insufficiency is accompanied with more significant body weight losing, more young age manifestation, and more frequent diarrhea syndrome with worse results of its treatment with enzyme medications.

Key words: relative exocrine pancreatic insufficiency, enteropathy, pancreatic elastase 1.

Osipenko M.F. — Prof., Head of faculty, e-mail: ngma@bk.ru

Venzhina J. Yu. — gastroenterolog, e-mail: venjuu@mail.ru

Zhuk E.A. — Prof. of faculty, e-mail: ezhuk@mail.ru