

Ю.М. Степанов,
Н.Г. Заїченко

ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ БІЛІАРНОГО ГЕНЕЗУ: ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА СТАН ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»
ДУ «Інститут гастроентерології НАМНУ»

Ключові слова: функціональний стан підшлункової залози, секретин, фекальна еластаза-1
Key words: functional state of the pancreas, secretin, fecal elastase-1

Резюме. Содержание сывороточного секретина и фекальной эластазы-1 у пациентов с хроническим панкреатитом билиарного генеза. Недооценка функционального состояния поджелудочной железы (ПЗ) является одной из причин низкой эффективности лечения хронического панкреатита (ХП). Выбирая тот или иной лабораторный метод исследования, следует учитывать его чувствительность и специфичность. Необходимо шире внедрять в клиническую практику иммуноферментные методы диагностики, позволяющие изучать патогенетические механизмы ХП. Для правильного понимания течения ХП важно знать уровень сывороточного секретина (СС) и фекальной эластазы (ФЭ-1), как в период обострения, так и в период ремиссии, учитывая тот факт, что между показателями уровня ФЭ-1 и СС наблюдается позитивная корреляционная связь ($r=0,49$) ($p=0,013$), позволяющая говорить о функциональной однонаправленности этих показателей.

Summary. Underestimation of the functional state of the pancreas is one of the reasons of the low efficiency of the treatment of chronic pancreatitis (CP). Choosing some or other laboratory research method one should take into account its sensitivity and specificity. Enzyme-linked immunosorbent diagnostic methods which allow to study pathogenic mechanisms of CP need to be fully implemented into clinical practice. For a proper understanding of the course of chronic pancreatitis it is important to know the level of serum secretin (SS) and fecal elastase (FE-1), both in acute period and in remission, taking into consideration the fact that there is a positive correlation between the FE-1 and SS ($r = 0,49$) ($p=0.013$), and this allows to speak about functional uni-trend of these indicators.

Останнім часом спостерігається суттєве підвищення показників захворюваності на хронічний панкреатит (ХП) [4,5]. Серед причин, які зумовлюють таку ситуацію, варто виокремити незбалансоване харчування, патологію біліарної системи, посилення дії шкідливих факторів навколишнього середовища на фоні послаблення факторів захисту, а, можливо, і за рахунок покращення методів візуалізації ПЗ, що дозволяють виявити ХП на більш ранніх стадіях розвитку захворювання [1,5,8]. Свій внесок у встановлення діагнозу хронічного панкреатиту робить сонографія ПЗ та жовчовивідних шляхів, що набуває особливого значення перш за все для безбольових форм хвороби [1,4,5]. Однією з причин недостатності ефективності лікування ХП є недооцінка функціонального стану ПЗ. Для визначення функціональної активності підшлункової залози запропоновано більше 200 лабораторних тестів [1,4,5]. Обираючи той чи інший

метод дослідження, важливо враховувати специфічність та чутливість методики для досліджуваної патології, чим часто нехтують у клінічній практиці, можливо, через інертність мислення та низькі лабораторні можливості. Так, при діагностиці панкреатиту найбільш популярним на сьогоднішній день залишається дослідження амілаземії та амілазурії при тому, що специфічність метода становить лише 46 – 88%. Варто впроваджувати в клінічну практику найбільш чутливі та специфічні методи діагностики, які розроблені та застосовуються в наукових дослідженнях вже більше ніж 30 років, і які дозволяють визначити патогенетичні ланки процесу, відповідно до цього чітко обґрунтовувати терапевтичну програму. Так, дослідження рівня сироваткового секретину (СС) дає уявлення про порушення регуляторних механізмів в гастро – дуоденальній ділянці. Враховуючи його високу діагностичну значущість на сьогодні, рекомен-

дують більш широке впровадження такого методу в клінічну практику. Це є необхідним для правильного розуміння патогенетичних механізмів ХП у конкретного хворого та зумовлює доцільність оцінки рівня цього гормону в сироватці крові в період загострення захворювання та в період ремісії [1,3,7,9]. Дуже важливою є роль секретину в ферментотворенні, а, точніше, у його впливі на буферні властивості панкреатичного секрету, що забезпечує оптимум для активації та роботи ферментів, таким чином прямо та побічно визначаючи рівень панкреатичної недостатності підшлункової залози. Тому вивчення сироваткового секретину методом ІФА викликає науковий та клінічний інтерес. Цей метод відносно недорогий, простий та швидкий, не має обмежень у використанні.

Не менш актуальним є імуноферментний метод визначення еластази -1 у калі хворих на ХП, що використовується як найбільш інформативний стандартний метод дослідження зовнішньосекреторної функції ПЗ. Такий метод побічно відображає ступінь структурного ураження ПЗ при хронічному процесі [3,4,8,10]. Чутливість еластазного тесту у хворих з екзокринною панкреатичною недостатністю тяжкого та середнього ступеня становить близько 90 %, а легкого – понад 60%. Специфічність методу є високою та становить 96 – 98%. Згідно із даними зарубіжних дослідників [6,10], у зв'язку із значною варіабельністю рівня ФЕ – 1 рекомендовано використовувати межу області значень 25% від нижчого межового значення 200мкг/г [4,6,10].

Мета: На основі зіставлення клінічних, лабораторних та інструментальних методів оцінити особливості функціонального стану ПЗ у пацієнтів, які прибували до санаторію «Новомосковський» на реабілітаційне лікування з приводу ХП біліарного генезу, та виявити взаємозв'язок між розладами гуморальної регуляції та рівнем функціональної недостатності ПЗ.

Задачі: 1. Виявити характерні порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ за визначенням специфічного маркера ФЕ-1 у хворих із різними проявами біліарної дисфункції.

2. Виявити порушення в регуляції гідрокінетичної функції ПЗ за допомогою визначення рівня сироваткового секретину у хворих з біліарною дисфункцією.

3. Виявити кореляційний зв'язок між станом зовнішньосекреторної функції ПЗ та секретином, зумовлений розладами регуляції зовнішньосекреторної функції ПЗ у хворих з біліарною дисфункцією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження були залучені 191 особа, із них 180 хворих на ХП біліарного генезу та 11 волонтерів. Усі 180 хворих були залучені до I загальної групи – з них 130 жінок (72, 2%) та 50 чоловіків (28, 8%) . Середній вік хворих становив $50,76 \pm 0,81$ року, коливаючись у межах 20-72 років. При цьому більша частина пацієнтів, які перебували на реабілітаційному лікуванні, мали 30-60 років (78,8 %).

II групу (контрольну) склали 11 волонтерів – 6 жінок (54,5%) та 5 чоловіків (45,5%) віком від 27 до 60 років, які не мали патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Контрольна група була створена з метою визначення діапазону норми показників рівня ФЕ – 1 та СС.

У всіх хворих аналізували скарги, анамнез та фізикальні дані. Крім загальноприйнятих клінічних лабораторних досліджень крові та сечі, у 25 хворих на хронічний панкреатит та 11 волонтерів визначали рівень ФЕ-1 та СС. Для визначення ФЕ-1 нами було використано методику імуноферментного аналізу ELISA з використанням двох моноклональних антитіл до людської еластази (тест-набір для імуноферментного аналізу «Біотех АГ», Німеччина). Рівень СС досліджувався також за методом ІФА (тест-набір для імуноферментного аналізу «Біотех АГ», Німеччина). Сонографічні зміни в ПЗ та біліарному тракті оцінювали за допомогою УЗД апарата «Сономед-400».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення анамнезу пацієнтів, що прибули на реабілітаційне лікування з діагнозом ХП біліарного генезу, показало, що тривалість хвороби коливалась у межах від декількох місяців до 16 років та в середньому становила $5,130 \pm 0,23$ року. У 92,2% випадків (166 пацієнтів) цей показник перебував у межах 1 – 10 років. Більшість обстежених 65,7% (113 пацієнтів) страждали на ЖКХ, у 56,6% випадків (102 пацієнти) проводили холецистектомію (ХЕ) з приводу ЖКХ. У 41,1% випадків (74 пацієнти) ХЕ стала причиною загострення ХП. Згідно з аналізом супутньої гастроентерологічної патології, у 37, 2% (67 пацієнтів) було виявлено хронічний безкам'яний холецистит, який супроводжувався дискінезією жовчного міхура (ЖМ), у 32,2% (58 пацієнтів) – стеатозом печінки. Хронічний гастродуоденіт, на фоні якого розвинулись хронічний холецистит (ХХ) і ЖКХ, було виявлено у 52, 2% випадків (94 пацієнти). Виразку дванадцятипалої кишки в анамнезі відзначено у 12, 7% обстежених (23 пацієнти). Аналіз клінічних досліджень показав, що тільки частина хворих, які прибули до

санаторію для реабілітаційного лікування - 32,7% (59 пацієнтів), скаржились на абдомінальний біль (табл. 1). У 22,7% випадків (41 людина) спостерігався періодичний характер та помірна інтенсивність болю, що посилюється після прийому їжі. А у 10% (18 пацієнтів) больовий синдром був вираженим та мав постійний характер. При пальпації живота помірна або слабо виражена болючість у верхній половині живота виявлена у 59 хворих (32,7%) (табл.2). При цьому в більшості випадків вона була локалізована переважно у правому підребер'ї – 46 хворих (77,9 %), та в лівому підребер'ї – 30 хворих (50,8 %). Болючість у зоні Шофара була виявлена у 46 пацієнтів (25,5%), у зоні Губергріца-Сокульського у 30 пацієнтів (16,6%), симптом Кера та Ортнера були позитивні у 27 хворих на ХХ (15,0%). Таким чином, скарги, анамнестичні дані та клінічний огляд (позитивні панкреатичні та міхурові симптоми) чітко вказують на поєднання ХП із захворюваннями біліарної системи. У частини обстежених хворих -30% (54 пацієнти) спостерігали різні диспептичні прояви – відчуття гіркоти у роті, нудоту, метеоризм, схильність до закрепу та діареї (табл.1). Варто зазначити, що у 67,2% випадків (121 пацієнт) на момент прибуття пацієнтів до санаторію скарги на абдомінальний біль були відсутні, а в 51,1% випадків (92 людини) при фізикальному дослідженні біль при пальпації живота не визначався. У цих пацієнтів діагноз ХП формувався на основі анамнезу, лабораторних та інструментальних методів дослідження, які визначали різні порушення функціонального стану ПЗ. Оцінку зовнішньосекреторної функції ПЗ проводили на основі даних рівня ФЕ – 1. Враховуючи варіабельність значень норми [3,5], нами проведено дослідження ФЕ – 1 у 11 волонтерів, що на момент обстеження не мали захворювань шлунково – кишкового тракту (ШКТ). При цьому встановлений середній рівень становив $395,3 \pm 23,13$ мкг/г з коливаннями в окремих осіб від 306,0 до 552,1 мкг/г, що прийнято як межі норми. Ці показники збігаються з літературними даними [1,3,5]. Визначення рівня ФЕ-1 у 25 пацієнтів, що поступили на реабілітаційне лікування з діагнозом ХП біліарного генезу у фазі ремісії, або нестійкої ремісії, дозволило встановити, що середній статистичний рівень її значень дорівнював $311,2 \pm 20,55$ мкг/г, з коливаннями у окремих осіб від 120,0 до 469,4 мкг/г, що значно нижче контрольних значень ($p < 0,05$) (рис. 1). При цьому було встановлено, що у 48% випадках (12 пацієнтів) рівень ФЕ – 1 був нижчим за норму, а

в 16% (4 пацієнти) цей показник зовнішньосекреторної недостатності був нижче від норми у 2 рази та становив відповідно 120,9 мкг/г, 161,7 мкг/г, 166,0 мкг/г, 177,7 мкг/г. Останні пацієнти страждали на ХП близько 10 років з частими епізодами загострення та вираженими диспептичними проявами.

Таблиця 1

Скарги хворих, які надходили на реабілітаційне лікування

Скарги	Кількість пацієнтів	
	180	100%
виражений абдомінальний біль	18	10
помірний абдомінальний біль	41	22,7
нудота	35	19,4
почуття гіркоти в ротовій порожнині	36	20
метеоризм	31	17,2
закріп	10	5,5
діарея	48	26,6

Для оцінки стану гуморальної ланки регуляції у тій самій групі волонтерів (11 осіб) досліджували рівень СС. Встановлений середній показник становив $0,54 \pm 0,05$ нг/мл з коливаннями в межах від 0,30 до 0,80 нг/мл, що прийнято як межі норми. У тій же групі пацієнтів (25 осіб) досліджували рівень СС для оцінки регуляторних механізмів в гастро-дуоденальній області при ХП біліарного генезу. Відповідно до проведеного дослідження середній показник рівня секретину в крові був знижений до $0,34 \pm 0,04$ нг/мл, з коливаннями від 0,04-0,77 нг/мл, а порівняно з контрольною групою цей показник був нижчим на 37% ($p < 0,01$), що дозволяє говорити про порушення гуморальної ланки регуляції у такої категорії хворих (рис. 2). Із них у 48% випадків (12 пацієнтів) рівень СС був нижче за визначену норму, а у 16% випадків (4 пацієнти) – в два та більше разів (0,04 нг/мл, 0,15 нг/мл, 0,15 нг/мл, 0,18 нг/мл). При зіставленні показників рівня ФЕ-1 та сироваткового секретину в 36% випадків (9 пацієнтів) відзначалось одночасне зниження обох проб. Цей факт вказує на зв'язок процесів гуморальної регуляції та функціональної активності ПЗ. У цьому випадку встановлено, що порушення регуляторних механізмів гуморальної ланки супроводжуються зниженням секреторної функції ПЗ. Всім 180 пацієнтам, що прибували на реабілітаційне лікування до санаторію «Новомосковський», досліджували рівень амілазуриї (табл. 3).

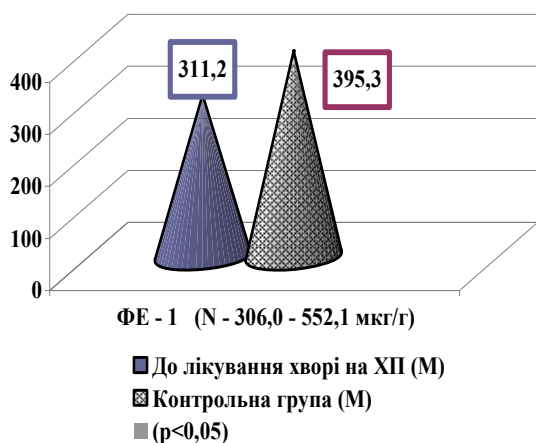


Рис. 1. Показники ФЕ-1

Статистична обробка отриманих даних показала, що середній рівень для всієї групи становив $91,24 \pm 4,9$ мг/мл год. за верхньої межової норми 160 мг/мл год. з коливаннями в окремих осіб від 8 до 512 мг/мл год. У 6,6% випадків (12 пацієнтів) він перевищував верхню межу норми (160 мг/ мл год.). Так, 30 із 59 пацієнтам (51%) з больовим синдромом досліджували рівень амілаземії. У 20% випадків (6 пацієнтів) значення перевищували прийняту норму 32 мг/ мл год. і

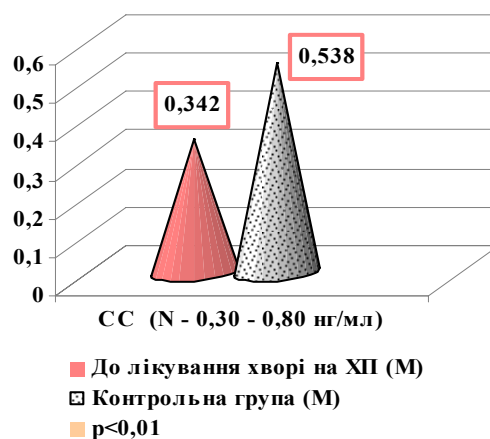


Рис. 2. Показники сироваткового секретину

відповідно становили у окремих осіб 58 мг/ мл год., 64 мг/ мл год., 84 мг/ мл год. Варто зазначити, що в 20% випадків, тобто у 6 пацієнтів з 30 з больовим абдомінальним синдромом, відзначали сполучення амілазурії та амілаземії. Середньостатистичний рівень значень становив $17,26 \pm 3,39$ мг/ мл год., що відповідає нормі, проте цей показник достовірно відрізнявся від даних контрольної групи ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Дані фізикального дослідження хворих на ХП

Клінічні дослідження		Кількість хворих	
		n	%
болочість при пальпації	в епігастрії	52	28,8
	у правому підребер'ї	46	25,5
	у лівому підребер'ї	30	16,6
	у зоні Шофара	46	25,5
	у зоні Губерґріца - Сокульського	30	16,6
жовчо- міхурові симптоми	Кера, Ортнера	27	15

При дослідженні печінкових проб (табл.3) в 13,8% випадків (25 пацієнтів) відзначали підвищення рівня печінкових трансаміназ (АлТ-0,73-2,6ммоль/л), хоча середньостатистичний показник по групі не перевищував норму ($0,57 \pm 0,02$ ммоль/л). Всім пацієнтам з підвищеними показниками печінкових ферментів проводили дослідження маркерів вірусного гепатиту «В» та «С», які на момент обстеження були негативними. Так, підвищений рівень трансаміназ на фоні сонографічних даних за стеатозом

печінки нами оцінено як прояви стеатогепатиту. При цьому виявлено підвищений рівень холестерину в крові, середньостатистичний показник якого для осіб досліджуваної групи становив $-6,22 \pm 0,13$ ммоль/л. В окремих пацієнтів рівень холестерину досягав 8,9 ммоль/л., тому гіперхолестеринемію варто вважати однією з причин ЖКХ, що стала причиною холецистектомії у 102 пацієнтів (56,6%). Визначені нами показники демонструють, що рівень білірубину, як загального, так і прямого, не мав суттєвих відхилень

порівняно з контрольною групою здорових осіб, що свідчить про нормальну дезінтоксикаційну функцію печінки. Згідно із даними УЗД, у 100% випадків (180 пацієнтів) описували зміни структури підшлункової залози, характерні для панкреатиту. У 37,7% випадків (67 пацієнтів) було виявлено безкам'яний холецистит, а в 56,6 %

описували відсутність жовчного міхура, тобто 102 пацієнти перенесли холецистектомію з приводу ЖКХ. У 11 обстежених (6,1%) були дані про калькульозний холецистит. У 32,2% (58 пацієнтів) описували сонографічну картину стеатозу печінки.

Таблиця 3

Лабораторні показники хворих на ХП

Біохімічні показники крові	Групи досліджуваних осіб	Кількість осіб (n)	M±m	Достовірність (p)
білірубін загальний, ммоль/л	пацієнти	180	12,94±0,14	<0,001
	контрольна група	11	10,26±0,04	
білірубін прямий, ммоль/л	пацієнти	180	4,53±0,07	<0,01
	контрольна група	11	4,07±0,04	
АлТ	пацієнти	180	0,57±0,02	<0,05
	контрольна група	11	0,48±0,03	
АсТ	пацієнти	180	0,32±0,01	<0,05
	контрольна група	11	0,26±0,02	
альфа-амілаза	пацієнти	180	17,26±3,39	<0,05
	контрольна група	11	26,51±2,41	
холестерин	пацієнти	180	6,32±0,13	<0,05
	контрольна група	11	5,57±0,30	
бета-ліпопротеїни	пацієнти	180	56,51±0,73	<0,05
	контрольна група	11	49,09±2,53	
глюкоза, ммоль/л	пацієнти	180	4,56±0,08	>0,05
	контрольна група	11	4,40±0,15	

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що хворі на ХП, які прибували на реабілітаційне лікування до санаторію «Новомосковський», у 65,7 % випадків мали супутню біліарну патологію, яка в 41, 1% випадків стала причиною виникнення або загострення ХП.

2. У 48% випадків у хворих на ХП спостерігалось зниження рівня ФЕ – 1 ($p < 0,05$), або

рівня СС ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою здорових осіб, що свідчить про порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ.

3. Встановлено, що знижені показники рівнів ФЕ – 1 та СС у 36% хворих на ХП мають позитивний кореляційний зв'язок між собою ($r=0,49$) ($p=0,013$), що може підтверджувати функціональну односпрямованість цих показників.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Васильева А.В. Заболевания поджелудочной железы / А.В. Васильева. – С.-Петербург: Невский проспект, 2007. – 155с.

2. Коротько Г.Ф. Физиология системы пищеварения / Г. Ф. Коротько. - Краснодар : Группа Б, 2009. – 608 с.

3. Христин Т.Н. Эндокринные нарушения как этиологический фактор развития панкреатита / Т.Н. Христин, Т.Б. Кендзерская // *Consilium Medicum*. Приложение. – 2008. – № 2. – С. 37-41.

4. Хронический панкреатит: [учебное пособие] / И. В. Маев, А. Н. Казюлин, Д. Т. Дичева, Ю. А. Кучерявый. – М. : ВУНМЦ МЗ РФ, 2007. – 80 с.

5. Циммерман Я.С. Хронический панкреатит: современное состояние проблемы, часть II, клиника, диагностика, классификация, принципы лечения / Я.С. Циммерман // *Клинич. медицина*. – 2007. – Т. 85, № 2. – С. 9-14.

6. Hamwi A. Pancreatic elastase in stool: variations within one stool passage and individual changes from day / A. Hamwi // *Wien.Klin. Wochenschr.* – 2000.-Vol. 112, N 1. – P.32-35.

7. Merkle E.M. Exocrine pancreatic function : evaluation with MR imaging before and after secretin stimulation / E. M. Merkle, J. Baillie // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101, N 1. – P. 137–138.

8. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency / J.M. Lohr, F. M. Hummel, K. T. Pirilis [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* - 2009. - Vol. 21, N 9. -P. 1024-1031.

9. Schneider A. Does secretin-stimulated MRCP predict exocrine pancreatic insufficiency? A comparison with noninvasive exocrine pancreatic function tests / A. Schneider, R. Hammerstingl, M. Heller // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 40, N 9. – P. 851–855.

10. Use of monoclonal faecal elastase-1 concentration for pancreatic status assessment in cystic fibrosis patients / A. C. Gonzales, S. M. Vieira, R. L. Maurer [et al.] // *BMC Geriatr.* – 2011. – N 11. – P. 4.

