



В.П. Шипулин¹, В.В. Чернявский²

¹ Национальная медицинская академия
последипломного образования
имени П.Л. Шупика, Киев

² Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Киев

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при хронических диффузных заболеваниях печени

Ключевые слова

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, хронические диффузные заболевания печени, неалкогольный стеатогепатит, эластаза-1, «Пангрол».

Сегодня хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) представляют сложную проблему. Причинами возникновения данных заболеваний являются токсические вещества (алкоголь, наркотики, промышленные токсины, лекарственные препараты — парацетамол, индометацин, тетрациклины и другие антибиотики, метотрексат и др.), вирусы гепатитов В, С, D, G. По данным ВОЗ, вирусом гепатита В инфицировано более 5 % населения планеты, вирусом гепатита С — около 1 %. Широкое распространение вирусных гепатитов, алкогольной болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, высокая частота и тяжесть осложнений, таких как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома, делают проблему ХДЗП актуальной. Эффективность методов терапии ХДЗП на сегодняшний день недостаточная [8, 11].

Результаты исследований, проведенных в последние годы, позволили пересмотреть многие вопросы этиологии и патогенеза хронических диффузных заболеваний печени. В практическую медицину были внедрены многие высокочувствительные методы лабораторной и инструментальной диагностики, чаще стали использовать биопсию печени и ¹³C-триглицеридный дыхательный тест. Это позволило проводить дифференциальную диагностику стеатоза, хронического гепатита и цирроза печени с учетом этиологического фактора. Однако недостаточно внимания уделяется диагностике и лечению сопутству-

ющих повреждений со стороны поджелудочной железы, которые часто имеют общий патогенез с повреждениями печени. Возникающая при этом внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ВНПЖ) усложняет течение и затрудняет лечение ХДЗП за счет развивающейся мальдигестии. ВНПЖ обусловлена развитием сложных патофизиологических процессов, в частности нарушением переваривания и всасывания пищи — мальассимиляцией, в основе которой лежит дефицит панкреатических ферментов. Этот дефицит может быть первичным, связанным с недостаточной выработкой ферментов, и вторичным, обусловленным их инактивацией [4, 6]. Среди причин развития синдрома мальассимиляции выделяют гастрогенные, гепатогенные, панкреатогенные, энтерогенные и сосудистые [7].

Ферментативная недостаточность поджелудочной железы не является, по сути, этиологическим фактором большинства заболеваний органов пищеварения, но это одно из важных патогенетических звеньев. Данный патогенетический фактор в значительной мере поддерживает течение патологического процесса при ХДЗП [6].

Большинство этиологических факторов являются общими для повреждения печени и поджелудочной железы. Так, при алкогольной болезни печени поджелудочная железа практически не бывает интактной, а этанол, как известно, является наиболее частой причиной хронического панкреатита [1, 2, 12, 14]. Ожирение и инсулиноре-

зистентність, лежачі в основі стеатоза печини і неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), також приводять до жирової дистрофії піджелудочної залози. В піджелудочній залозі, як і в печині, інсулінорезистентність приводить до підвищеному перекисному окисленню ліпідів, з яким пов'язаний інсулін «не справляється». Цьому супроводжує розвиток структурних аномалій в мітохондріях і наступне зменшення продукції АТФ, збільшення кількості вільних радикалів. Інші, поки що спірні механізми окислювального стресу включають ФНО- α , перевантаження залозі залізом, циклооксигеназний і ліпоксигеназний механізми. Синтез вільних радикалів в подальшому може загострювати пошкодження клітин за допомогою індукції ФНО- α , вичерпання мітохондріальної ДНК і ліпідної перекисидної внутрішньоклітинних мембран. Незалежно від механізму окислювальний стрес грає важливу роль в пошкодженні як печини, так і піджелудочної залози при НАСГ [13].

Існують дані про пряму і імуніопосередовану вірус-індуцировану пошкодження піджелудочної залози при хронічних вірусних гепатитах В і С [11]. При хронічному захворюванні печини будь-якої етіології виникають порушення, що відбуваються в ній метаболічних процесів. Порушення синтезу білка приводить до зміні амінокислотного складу крові, порушенню процесів обезврежування аміаку і гемокоегуляції. Воспалительно-некротическі процеси в печині супроводжуються порушенням перекисного окислення ліпідів, вичерпанням антиоксидантних ресурсів, в результаті чого пошкоджуються як мембрани гепатоцитів, так і ацинарні клітини піджелудочної залози по описаним вище механізмам [1, 2, 11].

Відомо, що піджелудочна залоза є найбільш чутливою до пошкодження органом черевної порожнини, а її екзокринна функція зменшується при різних непанкреатических захворюваннях травного каналу [1, 2].

До гепатогенних причин синдрому мальасиміляції відносять також порушення функцій гепатобіліарної системи — білісинтетическої і біліекскреторної, а також зменшення моторно-евакуаторної функції жовчного мішечка [1, 3].

Зміна структури жовчної мицели або дефіцит жовчі в активну фазу травлення в дванадцятипалої кишці порушують процес емульгації жирів [1, 2]. В цих умовах різко зменшується дія панкреатическої ліпази, яка катаболізує їдичеві тригліцериди, навіть при достатньому абсолютному її кількості [7]. Неповноцінні в метаболіческому плані жовчні мицели, що утворюються в результаті

дії комплексу гепатогенних факторів мальасиміляції, обумовлюють порушення всасування жирорастворимих вітамінів [7]. Наявність панкреатическої ліпази зовсім не обов'язково для всасування цієї групи вітамінів, в зв'язі з чим при первинній панкреатическій недостатності дефіцит вітамінів не спостерігається в порівнянні з такою при ХДЗП [6, 7].

Таким чином, виходячи з наявних даних, можна стверджувати, що в клініческій практиці неоправданно мало уваги приділяється виявленню і корекції ВПЖ при ХДЗП.

Слід підкреслити, що порушення функціонального стану піджелудочної залози не завжди супроводжується грубими змінами її структури. В зв'язі з цим такі методи дослідження, як комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія, ангіо- і рентгенографія, ультразвукове дослідження не інформативні для оцінки стану зовнішньої секреції піджелудочної залози або дозволяють тільки косвенно судити про неї [5].

Про наявність ВПЖ можна судити за концентрацією панкреатических ферментів в калі. В зв'язі з тим, що амілаза і ліпаза при транзиті по кишечнику практично повністю розщеплюються, діагностическе значення має тільки оцінка вмісту протеаз в калі, в першу чергу панкреатическої еластази-1 і хімотрипсину.

Еластаза-1 є найбільш стабільним ферментом піджелудочної залози, що значно підвищує об'єктивність тесту. Виявлено чітка пряма залежність вмісту еластази-1 в калі від концентрації її в просвіті дванадцятипалої кишки. Крім того, виявлено тісна пряма корелятивна зв'язь рівня еластази-1 і інших протеаз, ліпази, амілази і бікарбонатів в панкреатическому соку, в зв'язі з чим в наші часи визначення вмісту еластази-1 в калі імуноферментним методом прийнято вважати неінвазивним золотим стандартом діагностики ВПЖ [5].

Враховуючи необхідність удосконалення методів діагностики ВПЖ, особливо на ранніх стадіях, в експериментальних лабораторіях і провідних гастроентерологіческих клініках розробляють і впроваджують в практику нові більш чутливі методи виявлення недостатності окремих ферментів, результати яких впливають на вибір методів замісної терапії. В зв'язі з неінвазивністю, високою чутливістю і специфічністю дихательні тести вважають найбільш перспективними методами. На сьогодні тільки в панкреатології розроблені, експериментально обґрунтовані і застосовуються 11 дихательних тестів.

Принципиально новым методом и наиболее точным для определения внешнесекреторной недостаточности у пациентов с различной патологией поджелудочной железы является ^{13}C -триглицеридный дыхательный тест. Принцип метода заключается в том, что липаза, выделяемая поджелудочной железой в просвет двенадцатиперстной кишки, является катализатором гидролиза смеси триглицеридов, в результате которого при определенных метаболических процессах в печени выделяется меченный $^{13}\text{CO}_2$. Его концентрацию определяют в выдыхаемом воздухе. Преимуществом данного метода является его неинвазивность и безопасность, что позволяет применять его даже у беременных и новорожденных. Выявлена тесная корреляция между концентрацией меченого $^{13}\text{CO}_2$ в выдыхаемом воздухе и активностью интрадуоденальной липазы [9, 10].

Нами проанализировано 100 случаев ХДЗП. Хронический вирусный гепатит диагностирован у 36 пациентов (10 — с гепатитом В, 26 — с гепатитом С), алкогольная болезнь печени — у 20, неалкогольный стеатогепатит — у 44 пациентов. Всем пациентам проведено ультразвуковое исследование поджелудочной железы, при котором выявлены изменения, характерные для хронического панкреатита. Так, уплотнение и увеличение головки поджелудочной железы диагностировано у 83 %, расширение вирсунгова протока более 4 мм — у 13 %, конкременты в протоке, головке, теле или хвосте поджелудочной железы — у 11 % пациентов. У всех больных в копрограмме обнаружена стеаторея, креаторея и амилорея разной степени выраженности.

Внешнесекреторную функцию оценивали путем определения количества эластазы-1 в кале, а также с помощью ^{13}C -триглицеридного дыхательного теста. Легкая степень ВНПЖ отмечена у 37 % больных, умеренная — у 29 %, тяжелая — у 11 %, сохраненной функция была только у 23 % больных. Интересно, что среди пациентов только один имел алкогольную болезнь печени, 9 — хронический вирусный гепатит, 14 — жировую болезнь печени. В связи с выявленными отличиями в дальнейшем планируем провести исследование частоты развития ВНПЖ при ХДЗП различной этиологии.

Таким образом, можно сделать вывод, что ХДЗП примерно в 77 % случаев ассоциированы с ВНПЖ.

Учитывая высокую частоту случаев развития ВНПЖ, в особенности средней и тяжелой степени, пациентам с ХДЗП часто показана заместительная терапия ферментными препаратами с момента диагностирования ХДЗП.

Доза ферментных препаратов для конкретного пациента должна быть максимально индивиду-

ализированной, что превращает процесс подбора дозы в кропотливый и нелегкий труд. Облегчить его могло бы использование точных объективных методов, которые позволяли бы определить степень нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы, оценить эффективность дозы и проследить динамику восстановления собственной функции поджелудочной железы в тех случаях, когда это возможно.

Обследованные нами пациенты, наряду с диетическими рекомендациями, получали заместительную ферментную терапию препаратом «Пангрол», содержащим 20 тыс. ЕД липазы. Суточная доза препарата соответствовала степени ВНПЖ: при легкой степени — 60–80 тыс. ЕД в 3–4 приема, при средней — 120–160 тыс. ЕД, при тяжелой — 180–240 тыс. ЕД. Эффективность заместительной ферментной терапии оценивали по динамике клинических проявлений мальассимиляции, данным копрологического исследования, а также (у 16 пациентов) по результатам ^{13}C -триглицеридного дыхательного теста. Под влиянием заместительной ферментной терапии объективная клиническая картина улучшилась у всех 77 пролеченных пациентов, стеаторея полностью ликвидирована у всех пациентов с легкой и умеренной степенью ВНПЖ. В группе пациентов с выраженной ВНПЖ стеаторея исчезла в 30,3 % случаев, еще в 40,3 % — уменьшилась ее выраженность. Доза препарата у этих больных была пересмотрена, назначена форма «Пангрола» в виде капсул с мини-таблетками.

Таким образом, диагностика и коррекция ВНПЖ с помощью заместительной ферментной терапии у пациентов с ХДЗП позволила улучшить общую клиническую картину, уменьшить мальассимиляцию, что значительно улучшило качество жизни пациентов.

Выводы

Повреждения поджелудочной железы при ХДЗП являются частым состоянием вследствие общности этиопатогенетических факторов (примерно в 83 % случаев).

При ХДЗП вследствие сопутствующего повреждения поджелудочной железы примерно в 77 % случаев развивается ВНПЖ, которая требует объективной оценки и медикаментозной коррекции.

Для оценки степени ВНПЖ при ХДЗП рекомендовано определение эластазы-1 в кале и/или проведение ^{13}C -триглицеридного дыхательного теста.

Заместительная ферментная терапия препаратом «Пангрол» позволяет в значительной степени уменьшить проявления и последствия ВНПЖ, что обеспечивает лучшие клинические результаты лечения ХДЗП.

Список літератури

1. Губергриц Н.Б., Христич Т.Н. Клиническая панкреатология.— Донецк: ООО «Лебедь», 2000.— 416 с.
2. Губергриц Н.Б. Хронические гепатиты и циррозы печени.— Донецк: ООО «Лебедь», 2002.— 164 с.
3. Кондратенко П.Г., Васильев А.В., Конькова М.В. Острый панкреатит, современный взгляд на проблему // Мистецтво лікування.— 2006.— № 6.— С. 76—82.
4. Коротько Г.Ф. Секрета поджелудочной железы: Монография.— Краснодар, 2005.— 312 с.
5. Передерий В.Г., Ткач С.М., Доготарь В.В. Фекальная эластаза-1 как маркер внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы // Сучасна гастроентерол.— 2002.— № 1.— С. 25—27.
6. Петухов В.А., Дибиров А.Д. Хронический постнекротический панкреатит.— М.: Медицина, 1999.— 27 с.
7. Раков А.Л. Хронический панкреатит: этиология, классификация, клиника, диагностика, лечение и профилактика: Метод. рекомендации.— М.: Медицина, 1999.— 29 с.
8. Фадесенко Г.Д., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Связь генетических факторов с прогрессированием фиброза печени при вирусных гепатитах В и С // Сучасна гастроентерол.— 2006.— № 6 (32).— С. 82—87.
9. Amari S., Harding M., Coward W.A. et al. ¹³C-mixed triglyceride breath test and pancreatic enzyme supplementation in cystic fibrosis // Arch. Dis. Child.— 2007.— N 76.— P. 349—351.
10. Ghoo Y.F., Vantrappen G.R., Rutgeerts P.J., Schurmans P.C. A mixed-triglyceride breath test for intraluminal fat digestive activity // Digestion.— 2008.— Vol. 22.— P. 247—239.
11. Sherlock S., Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. Tent. ed.— 1997.— P. 385—400.
12. Tome S., Lucei M.R. Review article: current management of alcoholic liver disease // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2004.— Vol. 19 (7), N 1.— P. 707—714.
13. Vuppalanchi R., Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management // Hepatology.— 2009.— Vol. 49.— P. 306—317.
14. Zhang F.K., Zhang J.Y., Jia J.D. Treatment of patients with alcoholic liver disease // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.— 2005.— N 4 (1).— P. 12—17.

В.П. Шипулін, В.В. Чернявський

Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози при хронічних дифузних захворюваннях печінки

Серед 100 хворих з хронічними дифузними захворюваннями печінки зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози виявлена у 77 %. Таким хворим рекомендовано замісну терапію ферментними препаратами, зокрема «Пангролом», у відповідних дозах, що становлять 60—80 тис. ОД ліпази за легкого ступеня, 120—160 тис. ОД — за середнього, 180—240 тис. ОД — за тяжкого ступеня зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози.

V.P. Shypulin, V.V. Cherniavskyi

Exocrine pancreas insufficiency in patients with chronic diffusive diseases of liver

The exocrine pancreas insufficiency is being revealed in 77 of 100 % of patients with chronic diffusive diseases of liver. For these patient the substitution therapy is recommendation with the use of enzymic preparations, in particular Pangrol in adequate doses which make 60–80 thousands ME of lipaza in the case of mild degree of the disease, 120–160 thousands ME – at a middle degree, 180–240 thousands ME at severe degree of exocrine pancreas insufficiency. □

Контактна інформація

Шипулін Вадим Петрович, д. мед. н., доцент кафедри
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17
Тел.: (44) 234-29-12, 234-15-74. E-mail: museum@histomed.kiev.ua

Стаття надійшла до редакції 24 лютого 2012 р.