



Е.Ю. Еремина



О.А. Строкова

Хронический алкогольный панкреатит: фокус на состояние кишечного пищеварения

Е.Ю. Еремина, д.м.н. проф., зав. кафедрой, гл. гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Республики Мордовия, заслуженный врач Республики Мордовия

О.А. Строкова, к.м.н., доцент

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск

Chronic alcoholic pancreatitis: focus on state of intestinal digestion

E. Yu. Eryomina, O. A. Strokovaya

National Research Mordovian State University n.a. N. P. Ogarev, Saransk, Russia

Резюме

В статье приводятся данные о состоянии полости и мембранного этапов кишечного пищеварения у больных хроническим алкогольным панкреатитом, нарушения которого служат дополнительным патогенетическим механизмом прогрессирования внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Цель исследования. Изучить состояние кишечного пищеварения у больных хроническим алкогольным панкреатитом. Материалы и методы. Состояние кишечного гидролиза изучено у 37 больных алкогольным ХП на основании исследований амилотической активности слизи оболочки тонкой кишки (СОТК), определения активности ферментов мембранного этапа кишечного пищеварения, регуляторной функции кишечных ферментов и содержания белка в СОТК. У 30 больных изучена ультраструктура кишечного эпителия. Результаты и обсуждение. Отмечено, что у больных алкогольным ХП наблюдалось нарушение как полости, так и мембранного этапов кишечного пищеварения. Последнее ассоциировалось с низкой белковой обеспеченностью СОТК, ослаблением регуляторной функции кишечных ферментов. Морфологическим субстратом нарушенного кишечного пищеварения являлось поражение элементов щеточной каемки. Заключение. Нарушение как внутриполостного, так и мембранного этапов кишечного пищеварения может обуславливать развитие и прогрессирование симптомов внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных алкогольным ХП.

Ключевые слова: хронический панкреатит, кишечные ферменты, пищеварение, ультраструктура, кишечный эпителий.

Summary

The article presents data on the state of intestinal digestion in patients with chronic alcoholic pancreatitis, whose disorders serve as an additional pathogenetic mechanism for the progression of exocrine pancreatic insufficiency in these patients. Aim of the study. To study the state of intestinal digestion in patients with chronic alcoholic pancreatitis. Materials and methods. The state of intestinal hydrolysis was studied in 37 patients with alcoholic pancreatitis based on studies of amylolytic activity of the small intestine mucosa, the activity of enzymes in the membrane stage of intestinal digestion, the regulatory function of intestinal enzymes and the protein content in small intestine mucosa. In 30 patients, the ultrastructure of the intestinal epithelium was studied. Results and discussion. It was noted that in patients with alcoholic pancreatitis there was a violation of both cavity and membrane stages of intestinal digestion. The latter was associated with low protein supply of small intestine mucosa, weakening of the regulatory function of intestinal enzymes. The morphological substrate of the disturbed intestinal digestion was the destruction of the brush border elements. Conclusion. Disorder of intracavity and membrane stages of intestinal digestion can cause the development and progression of symptoms of exocrine pancreatic insufficiency in patients with alcoholic pancreatitis.

Key words: chronic pancreatitis, intestinal enzymes, digestion, ultrastructure, the intestinal epithelium.

Хронический панкреатит (ХП) — хроническое прогрессирующее заболевание поджелудочной железы (ПЖ) преимущественно воспалительной природы, характеризующееся развитием необратимых структурных изменений паренхимы и протоков, ведущее к развитию фиброза, внешне- и внутрисекреторной ее недостаточности [1, 2].

Данные эпидемиологических исследований последних лет свидетельствуют о неуклонном росте числа больных панкреатитом, причем сред-

ний возраст с момента установления диагноза существенно помолодел [3]. Это может быть объяснено ухудшением экологической обстановки, увеличением потребления алкоголя, в том числе низкокачественного, снижением качества питания и общего уровня жизни населения, улучшением методов диагностики.

В настоящее время алкоголь признан доказанной причиной развития ХП [2]. Злоупотребление алкоголем провоцирует развитие и обострение ХП более чем в 60–80% случаев [4–6].

Известно, что клетки поджелудочной железы наиболее чувствительны к спиртным напиткам, чем клетки печени [7].

Алкогольный ХП чаще отмечается у мужчин, систематически злоупотребляющих алкоголем (60–80 мл в сутки в пересчете на чистый этанол) [8]. Причем длительность употребления алкоголя, а также тип и схема употребления алкогольных напитков не имеют существенного значения в развитии заболевания. Вместе с тем ХП развивается не более чем у 10%

лиц, злоупотребляющих алкоголем, что, безусловно, указывает на наличие дополнительных факторов [9, 10]. Усиливают токсический эффект этанола высококалорийная, богатая белком и жиром диета, дефицит витаминов и микроэлементов (медь, селен), табакокурение [2]. Последнее достоверно ускоряет прогрессирование и увеличивает смертность от ХП (уровень доказательности 1a) [11]. Повышают риск развития алкогольного панкреатита наличие анатомических особенностей ПЖ, мутации генов *PRSS1*, *SPINK1* и *CFTR*. У больных алкогольным ХП прослеживается четкая связь между генами фермента алкогольдегидрогеназы-3 и цитохромом P-450–2E1 [12, 13].

Выделяют несколько механизмов, обуславливающих развитие и прогрессирование алкогольного ХП. Прием алкоголя (этанола) вызывает спазм сфинктера Одди с последующим повышением давления в протоковой системе ПЖ, усиливает желудочную секрецию и избыточную ацидификацию содержимого двенадцатиперстной кишки. В то же время отмечается повышение содержания протеинов в панкреатическом соке при низкой выработке протоковыми клетками бикарбонатов. Тем самым создаются условия для формирования белковых преципитатов в мелких протоках железы (ранний признак алкогольного ХП), которые в последующем кальцифицируются (из-за дефицита pancreatic stone protein) и обтурируют панкреатические протоки. Это обуславливает нарастание внутрипротоковой гипертензии и попадание активных протеолитических ферментов в окружающую протоки ткань ПЖ [8]. Возникают воспаление, повреждение и аутолиз панкреоцитов с последующим замещением их фиброзной тканью.

Несомненно, алкоголь и его метаболиты оказывают прямое токсическое действие на ткань ПЖ, что сопровождается снижением активности фермента цитохром-С-оксидазы с последующим образованием свободных радикалов, ответственных за развитие некрозов и воспаления, фиброза, а также жировое перерождение ткани ПЖ. Одновременно под влиянием ал-

коголя (этанола) нарушается синтез фосфолипидов клеточных мембран и внутриорганный кровообращение в ПЖ, развиваются ишемия, гиперкоагуляционный синдром и депрессия фибринолитической активности крови.

В патогенезе алкогольного ХП особое место занимают активация калликреин-кининовой системы, протеазно-ингибиторный дисбаланс в ткани ПЖ, нарушения клеточного и гуморального иммунитета, цитокинового спектра с преобладанием провоспалительных цитокинов и ослабление апоптоза [14].

Серьезную клиническую проблему для большинства больных алкогольным ХП представляют абдоминальный болевой синдром и синдром внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВСНПЖ) [1]. Причем для больных алкогольным ХП характерны два типа боли. Тип А характеризуется короткими рецидивирующими приступами боли. Типу В свойственен длительный устойчивый болевой синдром с интенсивными болями. Однако возникновение, интенсивность и длительность боли могут отличаться непредсказуемостью, что объясняется главным образом степенью утраты функциональной ткани ПЖ, наблюдаемой у более чем 50% лиц, злоупотребляющих алкогольными напитками [8].

Развитие ВСНПЖ связано с прогрессирующим уменьшением массы функционирующей экзокринной паренхимы (в результате ее атрофии или фиброза), с нарушениями оттока панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку, активации панкреатических ферментов в кишечнике (вследствие закисления дуоденального содержимого), моторики двенадцатиперстной кишки и др. Данный синдром у больных алкогольным ХП в большинстве случаев развивается рано (в течение 5–6 лет от начала заболевания).

Важным клинико-диагностическим признаком ВСНПЖ является наличие панкреатической стеатореи. Характерна полифекалия, кал становится кашицеобразным, зловонным, сероватого цвета с жирным блеском (сальный кал) и наличием непереваренной пищи.

Несмотря на несомненные успехи в изучении алкогольного ХП, некоторые аспекты развития и прогрессирования симптомов ВСНПЖ у больных алкогольным ХП остаются не до конца раскрытыми. В частности, требуют уточнения патогенетические механизмы расстройства кишечного пищеварения у данной категории больных, которые в большинстве случаев выступают на первый план, усугубляя имеющуюся симптоматику.

Цель исследования: изучить состояние кишечного пищеварения у больных хроническим алкогольным панкреатитом.

Материалы и методы

В обследование включено 37 больных алкогольным ХП, проходивших обследование и лечение в медицинских учреждениях г. Саранска и подписавших информированное согласие на включение в исследование. Средний возраст обследованных составил $36,2 \pm 1,8$ года, длительность ХП — от 2 до 12 лет (в среднем — 5,3 года). В контрольную группу вошли 14 здоровых людей в возрасте от 18 до 38 лет. Пациенты с язвенной болезнью, постинфекционным энтеритом, целиакией, воспалительными заболеваниями печени, кишечника и билиарной патологией в исследование не включались. Для выявления количества потребляемого больными алкоголя использовался опросник AUDIT-C, для определения алкогольной зависимости — SADD.

Минимальная продолжительность злоупотребления алкоголем к моменту появления первых клинических симптомов составила 2 года, максимальная — 24 года, средняя — 10 лет. Употреблялись различные виды алкогольных напитков, но преобладали водка (43%) и крепленое вино (27%). Максимальная суточная доза составила 1,3 л водки. Средний возраст больных к моменту появления первых симптомов панкреатита составил $33,1 \pm 1,4$ года.

Всем больным выполнялись стандартные общеклинические и биохимические анализы, копрологическое исследование, определение эластазы-1 в кале; назначались ультразвуковое

Таблица

Показатели гидролитической функции тонкой кишки у больных хроническим алкогольным панкреатитом

Показатели	Контрольная группа (n = 14)	Больные алкогольным ХП (n = 37)
1. Амилолитическая активность тонкой кишки (мкг/мин./г)		
Полостная α -амилаза	15,4 $\pm$ 1,8	8,6 $\pm$ 0,4*
Легкодесорбируемая фракция α -амилазы	12,3 $\pm$ 2,0	9,2 $\pm$ 0,6
Среднедесорбируемая фракция α -амилазы	11,4 $\pm$ 1,3	5,9 $\pm$ 0,4*
Труднодесорбируемая фракция α -амилазы	9,3 $\pm$ 1,6	3,4 $\pm$ 0,3*
Мембраносвязанная γ -амилаза	14,8 $\pm$ 1,9	3,6 $\pm$ 0,4*
Сумма десорбируемых фракций α -амилазы	32,6 $\pm$ 2,5	18,6 $\pm$ 1,1*
Амилолитическая активность в зоне мембранного пищеварения	55,8 $\pm$ 3,6	22,1 $\pm$ 1,6*
Адсорбционные свойства СОТК	2,4 $\pm$ 0,7	2,6 $\pm$ 0,3
Отношение активности общего мембранного пищеварения к полостному	3,8 $\pm$ 0,9	3,6 $\pm$ 0,9
Отношение собственно мембранного пищеварения к полостному	1,0 $\pm$ 0,3	0,4 $\pm$ 0,1
Общая амилолитическая активность СОТК	68,7 $\pm$ 4,1	30,3 $\pm$ 2,8*
2. Активность ферментов мембранного кишечного пищеварения (мкмоль/мин./г)		
Аланинаминопептидаза	23,8 $\pm$ 2,0	10,4 $\pm$ 1,0*
Глицилвалиндипептидаза	290,1 $\pm$ 35,6	163,1 $\pm$ 31,3*
Глицилфенилаланиндипептидаза	264 $\pm$ 28,6	183,7 $\pm$ 27,8*
Глициллейциндипептидаза	365 $\pm$ 33,9	174,4 $\pm$ 20,6*
Мальтаза	26,4 $\pm$ 2,8	14,4 $\pm$ 1,9*
Сахараза	9,6 $\pm$ 1,4	5,1 $\pm$ 0,5*
Щелочная фосфатаза	9,3 $\pm$ 1,1	6,7 $\pm$ 0,6*
Процент ингибирования щелочной фосфатазы в присутствии конкурентного ингибитора	37,4 $\pm$ 2,6	66,1 $\pm$ 3,0*

Примечания: СОТК — слизистая оболочка тонкой кишки, * — достоверно ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой.

исследование поджелудочной железы, печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей (с помощью аппаратов Aloka SSD-5500 и Aloka SSD-1400) и эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (проведено аппаратами Olympus GIF-V70 и Pentax FG-29W). У части больных ($n = 5$) для уточнения диагноза проводились компьютерная томография (КТ) поджелудочной железы, мультиспиральная КТ и КТ с контрастированием.

Состояние кишечного гидролиза изучено на основании исследований амилолитической активности слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) — активности полостной или панкреатической α -амилазы и ее адсорбированных на слизистой оболочке тонкой кишки фракций, а также определения активности собственно кишечных ферментов, осуществляющих мембранный гидролиз нутриентов: дисахаридаз (γ -амилазы, сахаразы, мальтазы);

щелочной фосфатазы, аланинаминопептидазы и дипептидаз (глициллейциндипептидазы; глицилвалиндипептидазы, глицилфенилаланиндипептидазы) в гомогенате СОТК. На примере изменения активности щелочной фосфатазы в присутствии конкурентного ингибитора трибутирина изучены регуляторные свойства кишечных ферментов. Содержание белка в гомогенате СОТК определялось методом О. Н. Lowry. Эти исследования были проведены в лаборатории физиологии питания Института физиологии им. И. П. Павлова РАН в г. Санкт-Петербурге под руководством профессора Н. М. Тимофеевой по методикам, разработанным сотрудниками лаборатории. Исследование биоптатов из начальных отделов тощей кишки проведено у 30 больных алкогольным ХП методами световой и электронной микроскопии в лаборатории Мордовского госуниверситета. Статистическая обработка материала проведена

с использованием Microsoft Excel. Данные в таблицах представлены в виде среднего арифметического $\pm$ стандартной ошибки. Достоверность различий рассчитывали с применением t -критерия Стьюдента и критерия соответствия χ^2 -квадрат. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно полученным результатам клинического обследования, признаки ВСНПЖ выявлялись у 64,9% обследованных пациентов. Характерным был неустойчивый стул с преобладанием диареи (от 3 до 6 раз в сутки), сочетающийся с метеоризмом и урчанием в животе преимущественно во второй половине дня. Свойственными также были похудание и трофические расстройства.

Согласно результатам нашего исследования, у больных алкогольным ХП отмечено снижение активности как полостной α -амилазы, так и амилолитической активности в зоне мембранного пищеварения, которое происходило за счет связанной с кишечной мембраной γ -амилазы и за счет уменьшения активности суммы адсорбированных фракций панкреатической α -амилазы.

Нарушения мембранного гидролиза нутриентов характеризовались также снижением активности мембраносвязанных кишечных ферментов, щелочной фосфатазы, аланинаминопептидазы и мембраноцитозольных дипептидаз в СОТК (см. табл.).

Расстройства регуляторных свойств кишечных ферментов проявлялись в повышении ингибирующего влияния трибутирина на активность щелочной фосфатазы (собственно кишечного фермента) в гомогенате СОТК. Это свидетельствовало о дезадаптации ферментативных реакций тонкой кишки и снижении ее способности к поддержанию постоянства своих функций и структуры в условиях естественного полисубстратного пищеварения.

У больных алкогольным ХП отмечено снижение на 54,5% ($p < 0,001$) по сравнению со здоровыми содержания белка в СОТК, что способствова-

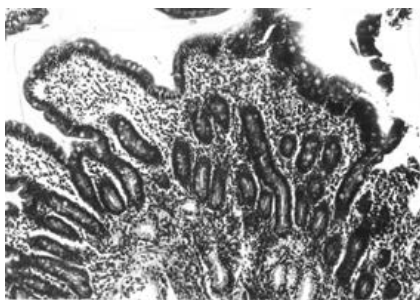


Рисунок 1. Структура СОТК у больного алкогольным ХП: признаки еюнита с атрофией, ув. 100×. Окраска гематоксилин-эозином.

ло расстройству у них ферментсинтетических процессов в тонкой кишке.

Нарушения мембранных гидролитических процессов у больных алкогольным ХП сочетались с патоморфологическими изменениями структуры СОТК. Они характеризовались в 46% признаками хронического еюнита и еюнита с элементами атрофии — в 54%. Отмечались утолщение ворсинок, разнообразие их высоты и формы, отек собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки, ее выраженная лимфо-плазмочитарная инфильтрация (рис. 1).

Ультраструктурные изменения кишечного эпителия ворсинок (на уровне средней, функционально активной части) заключались в очаговом или распространенном истончении гликокаликса (вплоть до его полного исчезновения), деформации, фрагментации и разрежении кишечных микроворсинок, появлении на апикальной поверхности энтероцитов цитоплазматических выростов с уменьшением числа микроворсинок (рис. 2 А). Выявлялись расширение и фрагментация цистерн шероховатого эндоплазматического ретикулама, уменьшение количества и деструкция крист митохондрий, значительное число миелоноподобных структур и аутофагосом в цитоплазме энтероцитов (рис. 2 Б), свидетельствующих об интенсивности внутриклеточного катаболизма.

Выводы

Прогрессирование симптомов внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных алкогольным ХП может быть связано с нарушением как полостного, так и мембранного этапа кишечного пищеварения. Последнее характери-

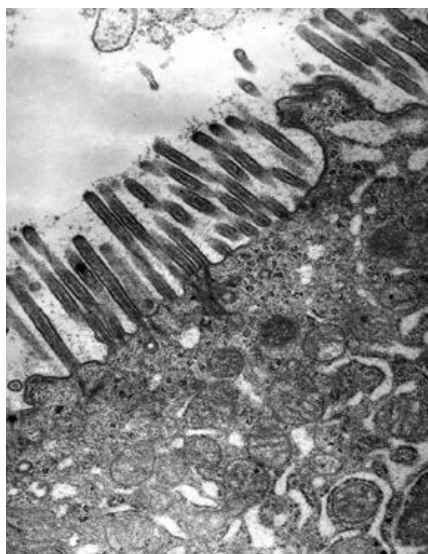


Рисунок 2. Ультраструктура эпителия СОТК у больного алкогольным ХП: А — уменьшение числа микроворсинок, цитоплазматические выросты на апикальной поверхности энтероцита, истончение гликокаликса, нарушение структуры митохондрий, ув. 18000×; Б — аутофагосомы, ув. 11000×. Окраска гематоксилин-эозином.

зуется снижением амилолитической активности в зоне мембранного пищеварения и активности собственно кишечных ферментов, осуществляющих мембранный гидролиз нутриентов (γ-амилазы, сахаразы, мальтазы), аланинаминопептидазы и мембраноцитозольных дипептидаз. Данные нарушения сопровождаются низкой белковой обеспеченностью слизистой оболочки тонкой кишки и ослаблением регуляторной функции кишечных мембрансвязанных ферментов. В основе нарушения мембранных гидролитических процессов у больных хроническим алкогольным панкреатитом лежит преимущественное поражение элементов щеточной каемки.

Список литературы

- Ивашкин В. Т., Маев И. В., Охлобыстин А. В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол., 2017, Т. 27, № 2, С. 54–80.
- Хатьков И. Е., Маев И. В., Абдулхаков С. Р. и соавт. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. Терапевтический архив, 2017, № 2, С. 105–113.
- Калинин А. В. Хронический панкреатит: недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы, нарушения полостного пищеварения и заместительная терапия панкреатическими ферментами. Лечащий врач, 2012, № 4. / www.lvrach.ru/2012/04/15435401.
- Conwell D. L., Greenberger N. J., Banks P. A. Approach to the patient with pancreatic disease. In: Harrison's principles of internal medicine. — The McGraw-Hill Companies, Inc. 2012, P. 2629–2633.
- Domínguez-Muñoz J.E., Lucendo A., Carballo L. F. et al. A Spanish multicenter study to estimate the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. Revista española de enfermedades digestivas, 2014, vol. 106, N4, pp. 239–245.
- Винокурова Л. В., Варванина Г. Г., Дубцова Е. А. и соавт. Особенности ферментозаместительной терапии алкогольного панкреатита. Лечащий врач, 2017, № 1 / www.lvrach.ru/2017/01/15436645.
- Алкогольная болезнь. Поражение внутренних органов / под ред. В. С. Моисеева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014, 268 с.
- Лоранская И. Д., Мулухова Э. В. Проблема цивилизации — хронический панкреатит алкогольной этиологии. Фарматека, 2013, № 6, С. 78–81.
- Schneider A., Löhr J. M., Singer M. V. The M-ANN-HEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. J Gastroenterol., 2007, vol. 42, N2, pp.101–119. doi: 10.1007/s00535-006-1945-4.
- Nitsche C., Simon P., Weiss F. U. Environmental risk factors for chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Dig Dis., 2011, vol.29, N2, pp. 235–242.
- Andriulli A., Botteri E., Aimasio P. L. et al. Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: a meta-analysis. Pancreas, 2010, vol.39, pp.1205–1210. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181df27c0.
- Hoffmeister A., Mayerle J., Beglinger C. et al. S3-Consensus guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). Z. Gastroenterol., 2012, vol. 50, pp. 1176–1224. doi: 10.1055/s-0032-1325479.
- Martinez J., Abad-Gonzalez A., Aparicio J. R. et al. The Spanish Pancreatic Club recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 1 (diagnosis). Pancreatol., 2013, vol. 13, N1, pp. 8–17. doi: 10.1016/j.pan.2012.11.309.
- Губергриц Н. Б., Загоренко Ю. А. Хронический алкогольный панкреатит. Газета «Новости медицины и фармации». Гастроэнтерология, 2007, № 226. www.mif-ua.com/archive/article/3977.