

УДК: 616.36-008.811.6

# Внепеченочные проявления хронических вирусных гепатитов С и В: внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы

В.П. Шипулин

*НМУ им. А.А.Богомольца, Киев***Ключевые слова:** поджелудочная железа, вирусные гепатиты, эластаза-1

**В**нешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ПЖ) связана с развитием в дальнейшем сложных патофизиологических процессов, реализующихся нарушением переваривания и всасывания пищи или, согласно современной международной классификации, - малассимиляции [4], основу которой составляет дефицит панкреатических ферментов (первичный, связанный с недостаточной выработкой и вторичный, обусловленный их инактивацией)[4].

Ферментативная недостаточность поджелудочной железы, не являющаяся по сути этиологическим фактором большинства заболеваний органов пищеварения, приобретает его свойства, став одним из важных их патогенетических звеньев. В этой связи персистенция подобного патогенетического фактора в значительной степени поддерживает

течение патологического процесса, так как действие любой из причин заболевания реализуется не прямо, а всегда опосредованно, через взаимосвязи с другими физиологическими системами [6].

Известно, что поджелудочная железа является наиболее "чувствительным к повреждению" органом брюшной полости, ее экзокринная функция снижается при различных не панкреатических заболеваниях пищеварительного тракта [13]. Основные причины развития синдрома малассимиляции принято подразделять на гастрогенные, гепатогенные, панкреатогенные, энтерогенные и сосудистые (последние подразумевают нарушение кровоснабжения кишечника)[3].

Гепатогенные причины синдрома малассимиляции возникают вследствие нарушения основных функций печени - билисинтетической и билиэксреторной и со-

провождается нарушением моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря (гипокинезией) [65]. Изменение структуры желчной мицеллы либо дефицит желчи в активную фазу пищеварения в двенадцати перстной кишке нарушают процесс эмульгирования жиров[3]. В этих условиях резко снижается действие панкреатической липазы, катаболизирующей пищевые триглицериды, даже при достаточном в абсолютном значении ее количестве [3]. Неполноценные в метаболическом плане желчные мицеллы, образующиеся при наличии комплекса гепатогенных факторов малассимиляции, способствуют нарушению всасывания жирорастворимых витаминов [3]. Важно отметить, что наличие панкреатической липазы совсем даже не обязательно для всасывания этой группы витаминов, в связи с чем при истинной (первичной) панкреати-

ческой недостаточности дефицита витаминов не наблюдается [3].

Своевременная диагностика ферментативного дефицита, точная (объективная) оценка его степени, а также постоянное динамическое наблюдение за эффективностью терапии позволяют в значительной мере улучшить качество жизни пациентов с различной патологией желудочно-кишечного тракта [7,9,18,20,21].

Нарушение функционального состояния поджелудочной железы не всегда сопровождается грубыми изменениями ее морфологического строения. В связи с этим такие методы исследования, как компьютерная томография, ядерно-магнитный резонанс, ангио- и рентгенография, ультразвуковое исследование либо совсем малоинформативны в оценке состояния внешней секреции поджелудочной железы, либо позволяют лишь косвенно судить о ней [16].

В настоящее время основным методом оценки состояния внешнесекреторной функции поджелудочной железы является лабораторное тестирование.

Существует два основных направления в диагностике панкреатического дефицита:

1. прямые методы, связанные с определением уровня ферментов поджелудочной железы в различных средах (панкреатический сок, дуоденальное содержимое, кал, моча, плазма крови)[1,2, 26,19].
2. косвенные методы, основанные на оценке ферментативной активности поджелудочной железы по состоянию переваривающей

способности ее секрета (копрологическое исследование, тест с парааминобензойной кислотой (РАВА-тест), дыхательные тесты) [2,5,36,14,19].

О наличии внешнесекреторного дефицита поджелудочной железы можно судить и по концентрации панкреатических ферментов в кале. В связи с тем, что амилаза и липаза при транзите по кишечнику практически полностью расщепляются, имеет значение только оценка содержания протеаз в кале, при этом основная роль отводится определению концентрации панкреатической эластазы 1 (Э1) и химотрипсина. Современным методом определения Э1 является использование иммуноферментного теста с моноклональными антителами (Elastase 1 stool test, ScheBo Biotech, Германия) [14,17,22]. Содержание химотрипсина в кале определяют колориметрическим методом (Monotest Chymotrypsin, Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica, Германия) [14].

Фекальная эластаза 1 (ФЭ1) является самым стабильным в желудочно-кишечном тракте ферментом поджелудочной железы, что значительно повышает объективность теста. Отмечена четкая прямая зависимость содержания ФЭ1 в кале от содержания ФЭ1 в просвете двенадцатиперстной кишки. Кроме этого обнаружена высокая положительная корреляционная связь ФЭ1 и других протеаз, липазы, амилазы и бикарбонатов в панкреатическом соке [17,23,24].

Таким образом, наиболее опти-

мальным в настоящее время методом оценки состояния внешнесекреторной функции поджелудочной железы следует признать определение ФЭ1 в кале. Высокая чувствительность, безопасность и простота выполнения, не требующие отмены проводимой терапии, позволяют достоверно оценивать состояние внешнесекреторной функции ПЖ.

## Цель работы

- определение внешнесекреторной функции поджелудочной железы для оптимизации терапии и оценка ее эффективности у больных с хроническими вирусными гепатитами ГС и ГВ.

## Материал и методы исследования

На кафедре факультетской терапии №1 с последипломным образованием по гастроэнтерологии и эндоскопии НМУ им.Богомольца в течение 24 месяцев наблюдались 102 больных хроническим ВГ (ХВГ), которые лечились в украинско-немецком гастроэнтерологическом центре, терапевтическом и гастроэнтерологическом отделениях больницы № 18 г. Киева.

Следует отметить, что ХГВ наблюдался у 20 (20%) больных, ГС - у 45 (44%) больных, гепатит ГВ в сочетании с ГС - у 27 (26%) больных, гепатит G - у 5 (5%) больных, гепатит ТTV - у 2 (2%) больных, криптогенный - у 3 (3%) больных. В исследования были включены мужчины и женщины, средний возраст которых составил 42,33 ±6,28 лет. Среди пациентов преобладали мужчины - 71%.

Всем больным было проведено ультразвуковое исследование поджелудочной железы, при котором были выявлены изменения характерные для хронического панкреатита. Так, уплотнение и увеличение головки поджелудочной железы было диагностирова-

Табл.1

### Анализ степени внешнесекреторной недостаточности у больных с ВГ, выявленные с помощью определения ФЭ1 при первом визите

Степень ВСН поджелудочной железы	1-я группа (n =31)	2-я группа (n =19)	3-я группа (n = 22)	4-я группа (n =30)
	1	2	3	4
Легкая 100-200 мкг/г	12 (40%)	7 (37%)	7(33%)	12 (42%)
Умеренная 50-100 мкг/кг	9 (30%)	7 (37%)	7(30%)	7(23%)
Тяжелая <50 мкг/кг	3 (10%)	2 (10%)	3(15%)	3(10%)
Сохраненная >200 мкг/кг	7 (20%)	3 (16%)	5(22%)	8(25%)

Табл.2

**Анализ степени внешнесекреторной недостаточности у больных с ВГ, выявленные с помощью определения ФЭ1 после 1 месяца лечения**

Степень ВСН поджелудочной железы	1-я группа (n=31)	2-я группа (n=19)	3-я группа (n=22)	4-я группа (n=30)
	1	2	3	4
Легкая 100-200 мкг/г	13 (41%)	6 (32%)	8(36%)	13 (43%)
Умеренная 50-100 мкг/кг	9 (30%)	6 (32%)	7(30%)	7(23%)
Тяжелая <50 мкг/кг	3 (10%)	4 (20%)	3(15%)	3(10%)
Сохраненная >200 мкг/кг	6 (19%)	3 (16%)	4(18%)	7(23%)

но у – 83% (83) больных, расширение протока поджелудочной железы более 4 мм у – 68% (68) больных, конкременты в протоке, головке или перешейке поджелудочной железы у – 21% (22) больных.

Все больные ВГ были разделены в зависимости от вида лечения:

1 группа - больные, которые получали противовирусную терапию;

2 группа - больные, которые получали Эссенциале Н; 3 группа - больные, которые получали препарат урсодезсохолиевой кислоты (УДХК)- Урсофальк; 4 группу составляли больные, которые не применяли ни противовирусной, ни гепатопротекторной терапии.

Таким образом, у 31 больного 1-й группы назначенное лечение включало противовирусную терапию Пегасисом (пегилированным  $\alpha$ -2а интерфероном фирмы «Хоффман ля Рош» 135-180 мкг/нед, Копегусом (рибавирином фирмы «Хоффман ля Рош») 800-1200 мг/сут – при ХГС или зеффиксом (ламивудином фирмы

«Глаксо Смиткляйн»)- при ХГВ, которое длилось от 24 недель до 48 недель [10,11,12].

Лечение гепатопротекторами: Эссенциале Н проводили по следующей схеме: сначала по 5-10 мл внутривенно № 5-10, после чего по 2 капсулы 3 раза в день на протяжении 6 месяцев, а препарат УДХК («Урсофальк» фирма «Доктор Фальк») назначали в зависимости от массы тела - 10-12 мг/кг веса/сутки на протяжении одного года больным 3-й группы; 4-й была контрольная группа больных получала терапию, в которую входили препараты, которые улучшали обмен в гепатоцитах. С этой целью была использована липоевая кислота (2мл 2% р-ра внутримышечно) на протяжении 10-15 дней.

Длительность заболевания оценивалась на основании анкетирования и составляла у 27 больных до года, у 45 - от 1-5 лет, у 30 - более 5 лет.

Диагноз ХВГ верифицировался на основании исследования сыворотки крови на анти-НСV, НВs

Ag, HBe Ag, определение HCV, HBV в сыворотке крови методом ПЦР. Исследования проводили при первом визите больного к врачу, через 1, 3, 6, 12 месяцев от начала лечения. УВО оценивали через 6 месяцев после проведенной терапии.

Из биохимических данных для контроля лечения использовалась показатель активности АлАТ. Больные алкогольным гепатитом и стеатозом были исключены из этого исследования.

Степень внешнесекреторной недостаточности (ВСН) поджелудочной железы (ВСН) диагностировали с помощью определения фекальной эластазы 1 (ФЭ1). Содержание ФЭ1 - 100-200 мкг/г – расценивалась как легкая степень ВСН, 50-100 мкг/г – умеренная, < 50 мкг/г – тяжелая [17,23,24].

Результаты исследования и обсуждение.

Следует отметить, что достоверных различий в степени ВСН поджелудочной железы между группами, получавших разное лечение при первом обследовании выявлено не было (табл.1).

При анализе лабораторных данных, полученных через один месяц после проведенного лечения у больных с ВГ в 3-й и 4-й группах уменьшилось количество больных с сохраненной внешнесекреторной функцией по сравнению с первым обследованием (22% по сравнению с 18% и 25% по сравнению с 23%, но  $p > 0,05$ ) (табл. 2).

При анализе лабораторных данных для определения степени ВСН, полученных через 12 месяцев после проведенного лечения у больных с ВГ были получены достоверные данные об увеличении количества больных у которых развилась тяжелая степень ВСН во 2-й группе по сравнению с больными, которые получали противовирусную терапию (38% по сравнению с 10%,  $p < 0,05$ ), а сохраненная внешнесекреторная функция не была обнаружена ни у одного больного в данной группе. У

Табл.3

**Анализ степени внешнесекреторной недостаточности у больных с ВГ, выявленные с помощью определения ФЭ1 после 12 месяцев лечения**

Степень ВСН поджелудочной железы	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=18)	3-я группа (n=23)	4-я группа (n=36)
	1	2	3	4
Легкая 100-200 мкг/г	6 (30%)	4 (24%)	7(30%)	12 (33%)
Умеренная 50-100 мкг/кг	8 (41%)	7 (38%)	8(36%)	6 (17%) $P_{1,4}=0,0537$
Тяжелая <50 мкг/кг	2 (10%)	7 (38%) $P_{1,2}=0,0488$	3(15%)	16(44%) $P_{1,4}=0,0115$ $P_{3,4}=0,0242$
Сохраненная >200 мкг/кг	4 (19%)	0 $P_{1,2}<0,0000$	4(18%) $P_{2,3}<0,0000$	2 (6%) $P_{1,4}=0,0047$ $P_{3,4}=0,0024$

больных 1-й и 3-й группах степень развития ВСН сохранялась на том же уровне как и через месяц после лечения (табл.3). Следует отметить, что в 4-й группе достоверно уменьшилось количество больных, у которых сохранялась внешнесекреторная функция по сравнению с 1-й и 3-й группами, а также достоверно увеличилось количество случаев тяжелой и умеренной ВСН (табл.3).

- тяжелая степень.

### Выводы

- ✓ Хронические вирусные гепатиты могут способствовать развитию внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.
- ✓ Определение содержания фекальной эластазы 1 является надежным маркером в диагности-

Табл.4

**Анализ степени внешнесекреторной недостаточности у больных с ВГ, выявленные с помощью определения ФЭ1 через 24 месяца после проведенного лечения**

Степень ВСН поджелудочной железы	1-я группа (n =18)	2-я группа (n =16)	3-я группа (n = 20)	4-я группа (n =30)
Легкая 100-200 мкг/г	6 (33%)	3 (19%)	7(35%)	8 (27%)
Умеренная 50-100 мкг/г	8 (45%)	6 (37%)	3(15%)	6 (20%)
Тяжелая <50 мкг/г	2 (11%)	7 (44%) P <sub>1,2</sub> =0,0371	8(40%) P <sub>1,3</sub> =0,0500	16(53%) P <sub>1,4</sub> =0,0055
Сохраненная >200 мкг/г	2 (11%)	0 P <sub>1,2</sub> <0,0000	2(10%)	0 P <sub>1,4</sub> <0,0000 P <sub>3,4</sub> <0,0000

Следует отметить, что через 2 года после начала лечения наилучшие результаты в отношении предупреждения развития ВСН поджелудочной железы были диагностированы в группе больных, которые получали противовирусную терапию, хотя количество больных у которых сохранялась внешнесекреторная функция несколько уменьшилась (19% по сравнению с 11%, но данные не достоверные). У всех больных, которые получали Эссенциале Н наблюдалась ВСН, причем у 44% развилась тяжелая степень ВСН в течение 2-х летнего наблюдения. У больных в 3-й группе также увеличилось количество случаев тяжелой ВСН, но у 10% внешнесекреторная функция сохранялась, а у 35% - сохранялась легкая степень ВСН. У всех больных 4-й группы наблюдалась ВСН, а у 53%

ке внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных с хроническими вирусными гепатитами.

- ✓ Учитывая увеличение частоты случаев развития внешнесекреторной недостаточности умеренной и тяжелой степени, больным с хроническими вирусными гепатитами рекомендуется проведение заместительной ферментной терапии с момента диагностирования хронического вирусного гепатита.

### Литература

3. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Завалин П.А., Коваленко А.А. // Эзокринная недостаточность поджелудочной железы: методы диагностики и коррекции. // Методические аспекты. // М. Медицина, 2001.
4. Данилов М.В., Федоров В.Д. // Хирургия поджелудочной железы. // М. Медицина, 1995.
5. Логинов А.С., Парфенов А.П. // Болезни кишечника. Руководство для врачей. // М. Меди-

- цина. - 2000. - 631с.
6. Петухов В.А., Дибиров А.А. Хронический постнекротический панкреатит. // М., 1999, с. 27.
7. Раков А.А. Хронический панкреатит: этиология, классификация, клиника, диагностика, лечение и профилактика. // Методические рекомендации. // М. Медицина, 1999.
8. Саркисов А.С., Пальцев М.А., Хитров М.А. Общая патология человека. М. Медицина, 1995г.
9. Яблоков Е.Г., Петухов В.А., Каралкин А.В. // Анналы хирургии, 1998, №4, с.45-50.
10. Adler G., Mundlos S., Kubnelt et al. // Digestion - 1993-Vol.54 (Suppl.2).-p.3-9
11. Andren-Sandberg A. // Digestion - 1987-Vol.37 (Suppl 1)-p.35-46.
12. Booth J.C., O'Grady J., Neuberger J. Clinical guidelines on the management of Hepatitis C // GUT. - 2001. - V.49. - P.11-121.
13. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. (13-14 September, 2002: Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). J Hepatol. - 2003 Apr. - 39 Suppl.1. - P.3-25.
14. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus Statement. Paris, 26-28 February, 1999 // Hepatology. - 1999. - Vol.30. - P.956-961.
15. Friess H., Bohm J., Ebert M. Enzyme treatment after gastrointestinal surgery. Digestion, 1993, 54 (suppl.2). 48-53.
16. Gullo L, Ventrucci M, Tomassetti P. et al. // Dig Dis Sci. - 1999 - Jan. 44:1 - p.210-213.
17. Hammi A, Veitl M, Maenner G. et al. // Wein Klin Wochenschr. - 2000 - Jan. - p.32-35.
18. Lankisch P.G., M. Buchler, J. Mosser et al. // A Primer of Pancreatitis. // Springer. Berlin, 1997.
19. Littlewood J.M., Littlewood A.E., Walters M.P. et al. // Fecal pancreatic elastase 1 in cystic fibrosis: a useful non-invasive measure of pancreatic function. // 21st European cystic fibrosis Conference (EW6CF), Davos (Switzerland), June 1-6, 1997.
20. Loser C, Folsch UR. Clinical and pharmacological aspects of pancreatic enzyme substitution therapy // Leben Magen Darm 1991 Mar 21:2 56, 59-62, 65.
21. Losser C, Mollgaard A, Folsch UR // Gut. - 1996 - Oct. - p.580-586.
22. Radun D, Malfertbeiner P. // Ther Umsch. - 1996 - May - p.359-364.
23. Rap A, Marosi E et al. // Orv Hetil. - 1992 Nov - p.2885-2890.
24. Rathmann W, Wareham N, Icks A. // Exp Clin Endocrinol Diabetes-2000, Suppl 1.
25. Stein J, Schoonbroodt D, Jung M. et al. // Gastroenterol Clin Biol. - 1996 - p.424-429.
26. Walkowiak J, Cichy WK, Herzig K.H. // Gastroenterol. - 1999 - Feb. - p.202-207.
- 27.

## Позапечінкові прояви хронічних вірусних гепатитів С і В: зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози

В.П. Шипулін

Визначення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози демонструє, що хронічні вірусні гепатити сприяють розвитку зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози. Це вимагає етіологічного лікування основного захворювання. Проведення тривалої протівірусної терапії у хворих з хронічними вірусними гепатитами стабілізує розвиток зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози. Визначення вмісту фекальної еластази 1 є надійним маркером в діагностиці зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих з хронічними вірусними гепатитами.

## Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis C and B: external insufficiency of a pancreas

V.P. Shipulin

The definition of external secretion functions of a pancreas shows that the chronic virus hepatitis promote development of external insufficiency of a pancreas. It demands etiological treatment of the basic disease. Antiviral therapies stabilizes development of external insufficiency of a pancreas. Definition of the contents faecal elastase 1 is a reliable marker in diagnostics of external insufficiency of a pancreas at patients with a chronic virus hepatitis.