

Vol. 2. Issue 3 September 2023

# MedUnion



ISSN-2181-3183

УДК - 614.25, 614.253.1

## СУРУНКАЛИ ПАНКРЕАТИТДА ТАШҚИ СЕКРЕТОР ЕТИШМОВЧИЛИКНИНГ ТАШХИСЛАШ МЕЗОНЛАРИ

Абдурахимова Л.А.<sup>1</sup>, Халметова Ф.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тошкент Кимё халқаро университети

<sup>2</sup>Тошкент тиббиёт академияси

Тошкент, Ўзбекистон

### Аннотация

Хронический панкреатит (ХП) до сих пор остается сложной проблемой клинической терапии. Несмотря на многочисленные работы, посвященные ХП, до конца остается неясным патогенез этого заболевания. Экзокринная недостаточность, наблюдаемая при хроническом панкреатите, характеризуется специфическим течением и обострением заболевания. В данной статье освещены сведения о своевременном выявлении внешнесекреторной недостаточности и задержке диагностических критериев.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, секреторная недостаточность, методы диагностики, критерии.

### Хулоса

Сурункали панкреатит ҳали ҳам клиник терапиянинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб ҳисобланади. Мазкур касаллик доираси бир қатор илмий изланишлар ўтказилишига қарамай, патогенези ҳанузгача тўлиқ аниқланмаган. Сурункали панкреатит кечишида кузатиладиган ташқи секретор етишмовчилик ўзига хос кечиши ва касалликнинг оғирлашишига олиб келиши билан ажралиб туради. Мазкур мақолада ташқи секретор етишмовчиликни ўз вақтида аниқлаш ҳамда ташхислаш мезонларини шаллантиришга доир маълумотлар ёритилган.

**Калит сўзлар:** сурункали панкреатит, секретор етишмовчилик, ташхислаш усуллари, мезонлар.

### Abstract

Chronic pancreatitis (CP) is still a difficult problem in clinical therapy. Despite numerous works devoted to CP, the pathogenesis of this disease remains unclear. Exocrine insufficiency observed in chronic pancreatitis is characterized by a specific course and exacerbation of the disease. This article highlights information about the timely detection of exocrine insufficiency and the delay in diagnostic criteria.

**Key words:** chronic pancreatitis, secretory insufficiency, diagnostic methods, criteria

Хронический панкреатит (ХП) – это группа хронических заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) различной этиологии, преимущественно воспалительной природы, характеризующихся:– фазово– прогрессирующими сегментарными диффузно–дегенеративными, или деструктивными изменениями паренхимы; – атрофией железистых элементов

(панкреоцитов) и замещением их соединительной тканью (фиброзом); – изменениями в протоковой системе поджелудочной железы с образованием кист и конкрементов с нарушением пассажа секрета; – различной степенью нарушений экзокринной и эндокринной функций. Распространенность ХП варьирует от 0,4 до 5%. В 70 – 80% этиологической причиной ХП является злоупотребление алкоголем [2,4,7].

К основным этиологическим причинам формирования ХП относятся употребление алкоголя и желчнокаменная болезнь. Однако следует отметить, что ХП формируется лишь у 10% больных, злоупотребляющих алкоголем. В то же время ХП может развиваться у больных и без участия видимых провоцирующих факторов - это так называемый идиопатический панкреатит, который составляет 10–30% от всех случаев ХП. Одним из признанных факторов риска возникновения ХП являются генетические мутации, приводящие к ферментопатиям, которые являются причиной хронического рецидивирующего воспаления [1,3,9].

Цель исследования: определить наиболее информативные методы диагностики внешнесекреторной недостаточности и выделить наиболее часто встречаемые клинические признаки.

В клиническом плане ХП представляет собой динамическое заболевание, эволюция которого определяется причиной, вызвавшей панкреатит, активностью воспалительного процесса, развитием фиброзных изменений ткани ПЖ.

Прогрессирование функциональной недостаточности ПЖ при ХП влияет на качество жизни больных, прогноз заболевания и

зависит от стадии заболевания. ХП – заболевание, которое трудно диагностировать и лечить. Это обусловлено низкой чувствительностью функциональных тестов и методов визуализации ПЖ. Проблема диагностики ХП до настоящего времени не может считаться решенной [2,5]. Симптоматология поражения ПЖ не имеет определенных клинических проявлений в силу идентичности их с заболеваниями смежных органов. Наличие неясного болевого синдрома, локализующегося в верхней половине живота, требует исключения заболеваний ПЖ, тщательного изучения структурных особенностей органа, оценки результатов функциональных тестов исследования ПЖ. Эти сложности объясняются рядом факторов: отсутствием отчетливой корреляции между данными визуализации ПЖ, морфологическими изменениями, тяжестью панкреатической недостаточности, лабораторными и функциональными показателями. Морфологические исследования в основном проводятся после смерти больного, что делает невозможным сопоставить их с функциональными тестами. Только экспериментальные исследования на животных позволяют провести морфофункциональное сопоставление и динамическое наблюдение за развитием хронического панкреатита. Изложенное обстоятельство служило основанием для планирования данной работы [2,3,5]. Таким образом, разработка алгоритма диагностических мероприятий и критериев ранней диагностики ХП, а также оценка возможности фармакологического воздействия представляет собой значительную важность. Вышеизложенное

диктует необходимость комплексного качественного и количественного клинико- лабораторного обследования, позволяющего в ранней стадии выявлять пациентов с хроническим панкреатитом имеющих высокий риск дальнейшего прогрессирования и развитии осложнений, оптимизация разработки методик обследования и лечения этих пациентов зависимости от этиологии как в условиях научно-исследовательского центра, так и в условиях терапевтического стационара или амбулаторного приёма [5,8].

В настоящее время отмечается ещё одна неблагоприятная тенденция – это возрастание в течении хронического панкреатита развитие экзокринной недостаточности. Незначительные изменения панкреатических функций обнаруживают у больных на ранних этапах развития патологических изменений в поджелудочной железе, тогда как появление стеатореи возможно только при потере 90% экзокринной функции. Прогрессирование внешнесекреторной недостаточности приводит к дефициту ряда важнейших пищевых веществ – от протеинов до жирорастворимых витаминов [6,7,10].

Материал и методы исследования: диагностика экзокринной недостаточности поджелудочной железы включает следующие методы:

Определение содержания панкреатических ферментов в крови и в моче:- при остром панкреатите амилаза в крови и моче может быть повышена в 5-10 раз; - важное значение имеет определение в крови изоферментов амилазы; - уровень амилазы и липазы в крови при обострении хронического панкреатита может быть нормальным или кратковременно повы-

шенным в 1-2 раза от нескольких часов до нескольких дней; - "гиперамилаземия" после провокации прозеринном, панкреозимином, глюкозой свидетельствует о нарушении оттока или о воспалении под-желудочной железы; - определение эластазы-1 в плазме крови (при воспалении панкреатическая эластаза-1 попадает в кровь, ее повышение отражает тяжесть панкреатита; - определение уровня трипсина в сыворотке крови его ингибитора с отношением ингибитор/трипсин (обострение - повышение трипсина в сыворотке крови и уменьшение его ингибитора, следовательно, уменьшается отношение ингибитор/трипсин); - при прогрессивном течении хронического панкреатита снижается уровень иммунореактивного трипсина, а соотношение трипсин/инсулин позволяет определить фазу течения болезни.

Копрологические исследования: следует признать, что копрологическое исследование до настоящего времени не потеряло своей актуальности и является самым доступным методом, способным подтвердить наличие внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. При функциональной недостаточности поджелудочной железы, сопровождающейся дефицитом или снижением активности панкреатических ферментов, нарушается процесс расщепления и всасывания пищевых веществ в кишечнике. Это тотчас отражается на внешнем виде каловых масс: стул становится объемным, появляется "полифекалия"; каловые массы сероватого цвета, имеют "сальный" вид; появляется зловонный, гнилостный запах. Исследование кала

на копрологию следует проводить до назначения панкреатических ферментов. На точность данного метода также влияют: состояние моторики кишечника, объем выделяемой желчи в просвет кишечника, ее качественный состав, наличие воспалительных процессов в кишечнике и др.

Используя вышеуказанный метод выявляют следующие симптомы:

Стеаторея - наличие в каловых массах нейтрального жира (стеаторея 1 типа); жирных кислот, мыл (стеаторея 2 типа); того и другого (стеаторея 3 типа). Креаторея - может быть признаком нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы (появляется большое количество мышечных волокон (++) или (+++)). В норме мышечных волокон в каловых массах очень мало.

Амилорея - наличие в испражнениях большого количества крахмальных зерен свидетельствует о нарушении расщепления углеводов. Выявляется у больных с панкреатической недостаточностью редко, так как гидролиз крахмала практически не нарушается ввиду высокой активности кишечной амилазы. К сожалению, копрологическое исследование не всегда информативно при легких нарушениях внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

Исследование содержания панкреатических ферментов в дуоденальном секрете (базальная, при стимуляции секретинном (1 ед/кг); 0,5% раствором соляной кислотой, панкреозимином (1 ед/кг)) позволяет определить типы панкреатической секреции на раздражители: нормосекреторный ответ (повышение активности ферментов, объема секрета

и уровня бикарбонатов) гиперсекреторный тип секреции (избыточное повышение концентрации ферментов при нормальном или повышенном объеме секрета и уровня бикарбонатов) характерен для нетяжелых воспалительно-дистрофических изменений поджелудочной железы, связанных с гиперфункцией ацинарной ткани; гипосекреторный тип секреции (нормальный или объем сока и уровня бикарбонатов при сниженной активности ферментов) свидетельствует о качественной недостаточности панкреатической секреции, характерен при развитии фиброза поджелудочной железы; обтурационный тип секреции (объема сока при нормальном содержании ферментов и бикарбонатов) характерен для обтурации протока - папиллит, дуоденит, спазм сфинктера Одди, холедохолитиаз). Следует отметить, что у детей чаще нарушается ферментосинтезирующая функция поджелудочной железы, только при выраженной панкреатической недостаточности снижается уровень бикарбонатов и секреции.

Количественное определение жира в кале (липидограмма кала) включает в себе: содержание жиров в стуле оценивается качественным (добавление к калу суданового красителя) либо количественным методом. Количественный метод является наиболее информативным. Этот метод позволяет суммарно определить общее количество жира в фекалиях с учетом жира экзогенного (пищевого) происхождения. В норме количество жира, выделяющегося с калом, не должно превышать 10% жира, введенного с пищей. При заболеваниях

поджелудочной железы количество выделенного с калом жира иногда увеличивается до 60%. Метод может быть использован для уточнения характера стеатореи, оценки эффективности ферментотерапии.

Определение эластазы-1 в кале имеет важное значение. Эластаза-1 - протеолитический фермент поджелудочной железы с молекулярным весом около 28 мДа. Известно, что панкреатическая эластаза человека не меняет своей структуры по мере прохождения через желудочно-кишечный тракт. Это обстоятельство позволяет считать, что концентрация эластазы-1 в каловых массах отражает степень экзокринной недостаточности поджелудочной железы [12,13]. Эти данные послужили основанием к разработке в 90-х годах немецкой фирмой ScheBoRBioTech иммуноферментного метода определения панкреатической эластазы (Э-1) в стуле, обладающего высокой информативностью и специфичностью (93%). По данным Н.И. Капра-нова с соавт. чувствительность метода для постановки диагноза муковисцидоза составила 86,6%, а при выявлении панкреатической недостаточности у больных с муковисцидозом - 93% [12]. Данная методика имеет качественные преимущества перед используемыми сегодня методами определения экзокринной недостаточности поджелудочной железы (липидограмма кала; копрограмма; определение химотрипсина в кале): специфичность метода; неинвазивность методики; заместительная терапия ферментными препаратами не влияет на результаты эластазного теста.

Диапазон нормальных значений теста E1: в норме активность эластазы-1 в

стуле у детей старше 1 месяца и взрослых составляет более 200 мкг/г кала; 100-200 мкг/г кала - умеренная степень экзокринной недостаточности поджелудочной железы; показатель <100 мкг/г кала говорит о тяжелой степени панкреатической недостаточности.

Следующие инструментальные методы диагностики имеют свои особенности. Ультразвуковое исследование поджелудочной железы, метод который позволяет выявить: увеличение размеров поджелудочной железы; изменение эхоплотности (отек, уплотнение); наличие эхоплотных включений; оценить состояние вирсунгова протока. Метод используется для контроля за течением заболевания, выявления осложнений.

Функциональные методы оценки эндокринной функции поджелудочной железы включает: определение уровня сахара крови натощак; глюкозотолерантный тест (определение резервных возможностей инсулярного аппарата).

Рентгенологический метод диагностики позволяет выявить косвенные (смещение, деформация желудка; дискинезия 12-перстной кишки; разворот петли 12-перстной кишки и т. д.) и прямые признаки (обнаружение камней по ходу панкреатических протоков, обызвествление паренхимы, увеличение поджелудочной железы) заболевания поджелудочной железы. В настоящее время все чаще используются методы обычного рентгенологического исследования в комбинации с релаксационной зондовой дуодено-графией. Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография. Метод "золотого стандарта" методики которая дает возможность выявления

расширения и деформации главного панкреатического протока, обнаружение стриктур протоков, отложения кальция на стенках протока, обызвествление паренхимы поджелудочной железы. При исследовании также выявляются изменения желчевыводящей системы: стенозирующий папиллит, холедохолитиаз, аномалии развития желчных протоков и желчного пузыря и т. д.

Данное исследование используется для проведения дилатации панкреатического протока. Компьютерная томография и магнитнорезонансная холангиопанкреатография, основным показанием к проведению исследований у детей являются: осложненное течение острого и хронического панкреатитов; подозрение на объемный процесс в поджелудочной железе и смежных органах.

Вывод: таким образом, для диагностики патологии поджелудочной железы используются различные инструментальные методы и функциональные тесты, чувствительность и специфичность которых различна.

Определение уровня С-пептида (фрагмент, состоящий из 31 аминокислоты, соединяющий альфа- и бета-цепи в молекуле проинсулина) в крови позволяет определить активность бета-клеток при патологии поджелудочной железы. При синтезе молекулы инсулина бета-клетками поджелудочной железы в кровоток выделяется С-пептид в эквивалентных количествах, однако в отличие от инсулина С-пептид является биологически неактивным параметром, что позволяет более точно оценить эндокринную функцию органа.

Нормальный уровень С-пептида: 0,5-3,2 нг/мл; низкий уровень С-пептида следует ожидать при сниженной

секреции инсулина (инсулинзависимый диабет); повышение показателя наблюдается при увеличении активности бета-клеток, наблюдаемый при инсулиноме, а также на фоне приема препаратов: даназол, хлорохин, этинилэстрадиол, пероральные контрацептивы.

В настоящее время не существует общепринятого подхода к обследованию пациентов с внешнесекреторной недостаточностью. Ведущие эксперты – панкреатологи работают над разработкой унифицированного алгоритма, который бы учитывал основные характеристики существующих методов диагностики – экономическую доступность, чувствительность и специфичность, сложность выполнения и другие. Для определения внешне-секреторной недостаточности используют следующие лабораторные данные, которые имеют свои преимущества и недостатки:

- анализ клинических данных по оценке количества (объема) выделенного больным кала, определение наличия/отсутствия стеатореи, креатореи, амилореи;

- оценка показателей лабораторных методов исследования – секретин – панкреозиминный тест (церулеиновый), бентараминовый тест (ПАБК-тест);

- копрологические тесты (определение эластазы – 1 с использованием моноклональных антител иммунофенментным методом с использованием двух видов моноклональных антител, специфически реагирующих с панкреатической эластазой и обычное копрологическое исследование кала), Лунд – тест.

При диагностики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы проводят и лабораторное обследование больных с целью выявления уровней амилазы, панкреатической изоамилазы, липазы, трипси-ногена и эластазы в сыворотке крови.

При принятии решения следует учитывать преимущества и недостатки методов выявления внешнесекреторной недостаточности. К сожалению, современные и достоверные тесты для выявления внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы недоступны в первичном звене здравоохранения, включая специализированные клиники и больницы.

Таким образом, очевидна потребность в разработке новых критериев и алгоритмов диагностики для определения внешнесекреторной недостаточности при хроническом панкреатите, для оценки активности процесса, в проведении научного анализа и выделения наиболее характерных фенотипических признаков, позволяющих верифицировать наличие внешнесекреторной недостаточности и охарактеризовать его степень тяжести. Принимая во внимание вышеуказанные данные, нами было проведено исследование, целью которого было определение наиболее важных анамнестических данных и фенотипических признаков у больных с хроническим панкреатитом, протекающих как с явными, так и со скрытыми признаками внешнесекреторной недостаточности. Результаты, полученные в ходе исследования, была использована для разработки новых критериев оценки

внешнесекреторной недостаточности при хроническом панкреатите

В критерии оценки были включены разные данные. Анамнестические данные: - потеря веса за последнее 3 месяца; - синдром диареи; - консистенция стула; - характер стула; - диспепсические явления; - аппетит; - метеоризм; - боль в животе, локализация; - боль в животе, характер; - признаки астенизации; - нейропсихологические проблемы; - другие симптомы.

Фенотипическим признакам характерно: - индекс массы тела; - изменение тощей массы тела; - конституционный тип; - дисхромия; - ксероз; - тургор кожи; кожные изменения; - оценка резистентности капилляров кожи (число петихий); - изменение придатков кожи; - глаза; - губы; - язык; - десны и зубы.

Вышеуказанные данные суммируются в баллах и определяются показатели внешнесекреторной недостаточности, соответственно: 61-70 баллов – нормальная секреторная функция; 51-60 баллов – легкая недостаточность; 21-50 баллов – средняя недостаточность; 0-20 баллов – тяжелая недостаточность.

Результаты, полученные в ходе проведения исследования, свидетельствуют о том, что использованные методы оценки процесса развития внешнесекреторной недостаточности при хроническом панкреатите имеют важную диагностическую значимость. При хроническом панкреатите диагностическая значимость характерных анамнестических данных и фенотипических признаков довольно высока, и большинстве случаев они позволяют объективно подтвердить наличие внешнесекреторной недостаточности. Из анализируемых показателей нами рекомендуется включение в качестве



дополнительного критерия в комплекс обследований больных с хроническим панкреатитом для определения внешнесекреторной недостаточности и степени тяжести. Критерии оценки достаточно объективны и репрезентативны, так как при сравнении с показателями, полученными с помощью основных и современных методов (клинико-лабораторные данные, включая эластазы -1) определения внешнесекреторной недостаточности, нами обнаружена прямая связь между ними.

Вывод: таким образом, наряду с используемыми в общеклинической

сети методами лабораторного контроля нами предлагаются новые критерии оценки внешнесекреторной недостаточности. Внедрение этих критериев позволит не только повысить частоту выявления внешнесекреторную недостаточность в первичном уровне здравоохранения, но и даст возможность оценить характер и степень тяжести внешнесекреторной недостаточности при хроническом панкреатите, и тем самым расширит возможности ранней диагностики, мониторинга и своевременной профилактики развития осложнений.

## Литература / References

1. Буклис Э.Р. Патологические основы болезней поджелудочной железы и секреция желудка // Росс.журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2004. -№4. – С. 60-65.
2. Буклис Э.Р., Ивашкин В.Т. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия // Росс.журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2006. -№6. – С. 79-86.
3. Калинин А.В. Хронический панкреатит: диагностика, лечение, профилактика // Клин.перспект. гастроэнтерол., гепатол. – 2007. - №1. – С. 3-15.
4. Кучерявый Ю.А. Пациент с хроническим панкреатитом: ошибки ведения, возможные причины и пути решения // Consiliummedicum. – 2011. - №1 (Приложение гастроэнтерология). – С.18-23.
5. Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 504 с.
6. Маев И.В., Свиридова А.В., Кучерявый Ю.А., Гончаренко А.Ю., Самсонов А.А., Оганесян Т.С. и др. Длительная заместительная ферментная терапия различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы // Фарматека. – 2011. – №2. – С.32-39.
7. Свиридова А.В. Особенности диагностики и лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы у больных с различными формами хронического панкреатита. Автореферат дисс. к.м.н. . – М., 2011. – С.25.
8. DiMagno M.J., DiMagno E.P. Chronic pancreatitis // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2010. – Vol.26(5). – P.490-498.
9. Struyvenberg M.R., Martin C.R., Freedman S.D. (2017) Practical guide to

exocrine pancreatic insufficiency — advances in pathogenesis, genetics,  
Breaking the myths. BMC Medicine, Feb. diagnosis, and therapy // Gastroenterology.  
10. — 2007. — Vol.132(4). — P.1557-1573.  
10. WApte M.V., Keim V., Wilson J.S.  
Chronic pancreatitis: challenges and

УДК: 616.72-002.77-08

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ МЕТОТРЕКСАТОМ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

*Абдурахманова Н.М., Рахимов С.С., Акрамов Н.М., Абдураззоқова Р.А.*

*Ташкентская медицинская академия*

*Ташкент, Узбекистан*

### **Аннотация**

Была установлена взаимосвязь полиморфизма С3435Т гена MDR1 с наличием резистентности к лечению метотрексатом у больных РА. Проведение генотипирования больных ревматоидным артритом перед назначением метотрексата дает возможность прогнозирования наличия резистентности к данному препарату.

**Ключевые слова:** MDR1, С3435Т, метотрексат, ревматоидный артрит, генотип, полиморфизм..

### **Abstract**

The interrelation of the С3435Т polymorphism of the MDR1 gene with the presence of resistance to methotrexate treatment in patients with RA was established. Conducting genotyping of patients with rheumatoid arthritis before the appointment of methotrexate makes it possible to predict the presence of resistance to this drug.

**Keywords:** MDR1, С3435Т, methotrexate, rheumatoid arthritis, genotype, polymorphism.

### **Аннотация**

Ревматоид артритга чалинган беморларда MDR1 ген С3435Т полиморфизмини метотрексатга бўлган турғунлик мавжудлигига болиқлиги аниқланди. Давони бошлашдан олдин беморларни генотиплаш метотрексатга турғунлик мавжудлигини прогноزلашда юқори ахамият касб этади.

**Калит сўзлар:** MDR1, С3435Т, метотрексат, ревматоид артрит, генотип, полиморфизм.

Несмотря на развитие современных технологий, вопросы тактики лечения больных ревматоидным артритом (РА) остается одной из наиболее сложных проблем современной ревматологии. Это связано с тем, что эффективность базисных антиревматических препаратов при РА достигает в 60-65% случаев [1, 5]. Следовательно, поиск новых подходов лечения с учетом генетических аспектов, позволяющих выявить причины резистентности к базисной терапии в

настоящее время считается одним из приоритетных направлений в ревматологии [2, 7, 8]. Более того, ее актуальность также обусловлена тем, что не адекватно подобранное лечение способствует прогрессированию течения РА, что служит к увеличению инвалидности среди населения на фоне грубых нарушений функции суставов, приводя к огромным экономическим потерям.