

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-181-9-63-67

Определение уровня панкреатической эластазы как «золотой стандарт» оценки состояния поджелудочной железы в педиатрической практике

Рылова Н. В.^{1,2}, Жолинский А. В.²

¹ Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России (121059, Москва, ул. Большая Дорогомиловская, д. 5)

² ФГБОУВО «Казанский государственный медицинский университет» (420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49)

Determination of the level of pancreatic elastase as the “gold standard” for assessing the state of the pancreas in pediatric practice

N. V. Rylova^{1,2}, A. V. Zholinsky²

¹ Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow (121059, Moscow, Russia)

² Kazan state medical University, Ministry of health of Russia (420012, Kazan, Russia)

Для цитирования: Рылова Н. В., Жолинский А. В. Определение уровня панкреатической эластазы как «золотой стандарт» оценки состояния поджелудочной железы в педиатрической практике. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;181(9): 63–67. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-181-9-63-67

For citation: Rylova N. V., Zholinsky A. V. Determination of the level of pancreatic elastase as the “gold standard” for assessing the state of the pancreas in pediatric practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;181(9): 63–67. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-181-9-63-67

Рылова Наталья Викторовна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии

Жолинский Андрей Владимирович, к.м.н., директор Федерального научно-клинического центра

Natalya V. Rylova, MD, Professor of the Department of Hospital Pediatrics; *Scopus Author ID: 57189730088*, *ORCID: http://orcid.org/0000-0002-9248-6292*

Andrei V. Zholinsky, Cand. of Med. Sci., Director; *ORCID: http://orcid.org/0000-0002-0267-9761*

✉ *Corresponding author:*

Рылова Наталья Викторовна
Nataliya V. Rylova
rilovanv@mail.ru

Резюме

Целью настоящей работы явилась оценка состояния поджелудочной железы у детей с учетом показателей панкреатической эластазы сыворотки крови и кала.

Материалы и методы. Проведено исследование панкреатической эластазы у 115 детей в возрасте 7–15 лет с сочетанной гастродуоденальной и билиарной патологией.

Результаты. При комплексной оценке структурно-функционального состояния поджелудочной железы установлено, что в 26,5% случаев имелись функциональные и в 45,2% — структурные изменения: хронический панкреатит — 9,6% пациентов, рецидивирующий панкреатит — 9,9%, реактивный панкреатит — 25,7% детей, дисфункциональные расстройства — 26,5% пациентов.

Выводы. Изучаемая методика имеет высокую чувствительность и специфичность при дифференциальной диагностике функциональных и структурных изменений ПЖ. Копрологический тест позволяет провести количественное определение уровня эластазы-1, отражающее степени недостаточности поджелудочной железы.

Заключение. Использование данного теста для количественного определения в сыворотке крови дает возможность оценить уровень ферментемии при реактивном панкреатите. В соответствии с современными представлениями панкреатическая эластаза может рассматриваться в качестве «золотого стандарта» диагностики хронического панкреатита, маркера экзокринной функции панкреатической железы (копрологический тест) и как показателя реактивного панкреатита (определение сывороточной эластазы-1).

Ключевые слова: панкреатическая эластаза, поджелудочная железа, панкреатит, дети

Summary

The purpose of the study was to assess the state of the pancreas in children, taking into account the indicators of pancreatic elastase of blood serum and feces.

Materials and methods. A study of pancreatic elastase was carried out in 115 children aged 7–15 years with combined gastroduodenal and biliary pathology. Results. In a comprehensive assessment of the structural and functional state

of the pancreas, it was found that in 26.5% of cases there were functional and 45.2% structural changes: chronic pancreatitis — 9.6% of patients, recurrent pancreatitis — 9.9%, reactive pancreatitis — 25.7% of children, dysfunctional disorders — 26.5% of patients.

Findings. The studied method has 100% sensitivity and 98% specificity in the differential diagnosis of functional and structural changes in the pancreas. The coprological test allows a quantitative determination of the elastase-1 level, reflecting the degree of pancreatic insufficiency.

Conclusion. Using this test for quantitative determination in serum provides an opportunity to assess the level of enzymemia in reactive pancreatitis. In accordance with modern concepts, pancreatic elastase can be considered as the “gold standard” for diagnosing chronic pancreatitis, a marker for the exocrine function of the pancreatic gland (scatological test) and as an indicator of reactive pancreatitis (definition of serum elastase-1).

Keywords: pancreatic elastase, pancreas, pancreatitis, children

Зондовые методы диагностики экзокринной функции поджелудочной железы (ПЖ) трудоемки, инвазивны и в последнее время используются больше в научных целях. Методики ультразвукового исследования (УЗИ) неинвазивны, но не позволяют четко трактовать полученные отклонения от нормы. Предполагается их использование в качестве скрининг-метода с последующей верификацией патологии [1–3]. Иммуноферментный метод определения эластазы 1 в кале ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) считается «золотым стандартом» в диагностике панкреатической недостаточности. В отличие от других энзимов, экскретируемых ПЖ, эластаза 1 в процессе пассажа по кишечному тракту не подвергается даже минимальной деградации, и выделяется в фекальные массы в неизменном, интактном состоянии. Лёгкой и среднетяжелой панкреатической недостаточности соответствует содержание эластазы 1 в кале 100–200 мкг/г, а выраженной – менее 100 мкг/г кала. Тест специфичен для человеческой панкреатической эластазы 1, поэтому поступление экзогенной эластазы (животного происхождения) не влияет на результаты исследования, и нет необходимости прерывать лечение перед проведением исследования. Диагностическая чувствительность и специфичность теста, а также его удобство для пациента делают этот метод почти идеальным тестом диагностики нарушений экзокринной функции поджелудочной железы [4–6].

Эластаза 1 появляется в панкреатическом соке в виде предшественника – проэластазы, которая активируется трипсином. В сыворотку крови фермент попадает только из поджелудочной железы,

поэтому определение панкреатической эластазы в сыворотке является важным для диагностики заболеваний поджелудочной железы. В сыворотке крови человека содержатся высокоактивные ингибиторы эластазы: альфа-1-антитрипсин и альфа-2-макроглобулин. Ингибиторы регулируют уровень активности эластазы в соответствии с физиологическими потребностями. В крови здоровых людей активность панкреатической эластазы 1 почти не определяется или очень низкая. Эластаза 1 играет важную роль в патогенезе острого панкреатита или обострения хронического панкреатита [7]. Определение панкреатической эластазы в сыворотке проводят у пациентов с абдоминальными болями с целью диагностики острого панкреатита. Ее активность повышается в первые 48 ч после наступления приступа острого панкреатита почти у 100% больных, а затем постепенно снижается и выявляется у 93% больных через 48–96 ч, у 87% – 96–114 ч, у 75% – 144240 ч.

Важно отметить, что активность эластазы 1 повышается в крови при остром и обострении хронического панкреатита раньше, чем уровень других ферментов – на субклинической стадии. Уровень повышения активности фермента не зависит от формы панкреатита и не соответствует степени деструкции ткани железы. Так как период полужизни панкреатической эластазы 1 дольше, чем амилазы и липазы, то и период выявления ее повышенной активности в крови длиннее.

Целью настоящей работы явилась оценка состояния поджелудочной железы у детей с учетом показателей панкреатической эластазы сыворотки крови и кала.

Материалы и методы

Методика определения содержания панкреатической эластазы в сыворотке крови и кале (*метод SheboTech*). Данный высокочувствительный метод основан на конъюгации специфических моноклональных антител с двумя различными эпитопами в молекуле панкреатической эластазы (ПЭ). Антитела, узнающие один из эпитопов ПЭ, иммобилизируют на полистероловой поверхности планшета, куда затем вносят исследуемый материал. Биотипированное второе моноклональное

антитело образует «сендвич», связываясь с другим эпитопом ПЭ1. Стрептавидин, меченый пероксидазой, конъюгирует с биотиповым участком. Пероксидаза окисляет субстрат – диамоневую соль АВТS – в продукт зеленого цвета, интенсивность которого фотометрически регистрируется при 405 нм.

Копрологический тест. Уровень нормальных значений – более 200 мкг/г каловых масс. Для слабовыраженной и среднего уровня тяжести

экзокринной панкреатической недостаточности (ЭПН) – 100200 мкг/г каловых масс. Для тяжелых форм ЭПН – меньше 100 мкг/г каловых масс.

Сывороточная эластаза I. В сыворотке здоровых людей концентрация ПЭ 1 колеблется в пределах до 50 мкмоль/ч/л.

Нами проведено исследование панкреатической эластазы у 115 детей в возрасте 7–15 лет с сочетанной гастродуоденальной и билиарной патологией (ГДБП). Из них мальчиков – 44, девочек – 71, достоверной разницы по изучаемым показателям в половом аспекте не было выявлено ($p > 0,05$).

Результаты

Полученные результаты по содержанию фекальной эластазы 1 у детей с ГДБП представлены на рис. 1. У 10 пациентов выявлено снижение уровня изучаемого показателя (в пределах 200–100 мкг/г) и у 1 школьницы – ниже 100 мкг/г. Данная группа детей характеризовалась рецидивирующей хронической патологией ГДБП и длительностью заболевания более 3-х лет. В анамнезе школьников также отмечался рецидивирующий характер панкреатических болей, сопровождающихся рвотой и расстройствами стула. При этом в дуоденальном содержимом этой группы пациентов наблюдалось преимущественно снижение активности ферментов (не менее двух) в стимулированную фазу, либо обтурационный тип панкреатической секреции. При ультразвуковом исследовании у детей выявлялись увеличенные размеры ПЖ (либо увеличение одного из размеров), мелкоочечные гиперэхогенные включения по всему срезу органа, уплотнения по ходу Вирсунгова протока и/или его расширение более 2 мм. У большинства пациентов обнаружена стеаторея I типа. Дефицит массы тела и гипосомия среди детей данной группы были зарегистрированы в 32% случаев.

Установлено увеличение содержания сывороточной эластазы 1 у 36,6% у детей (рис. 2).

У большинства пациентов с повышением уровня данного показателя болевой абдоминальный синдром носил преимущественно тупой приступообразный или колющий характер, с наиболее частой иррадиацией в правое плечо, поясницу и перикардальную область. Как правило, боли усиливались на фоне приёма пищи и возникали через 15–30 минут после еды, так как в данное время начинается эвакуация пищи из желудка в двенадцатиперстную кишку, ПЖ при этом испытывает секреторное напряжение. По результатам зондирования отмечено преобладание следующих типов панкреатической секреции: гиперсекреторного и обтурационного типа. В крови определялось умеренное повышение уровня α -амилазы и липазы сыворотки крови. Имели место ультразвуковые признаки структурных изменений ПЖ в виде мелкоочечных гиперэхогенных включений в паренхиме и/или уплотнений по ходу Вирсунгова протока. По данным исследования фекальной эластазы 1 у школьников этой группы снижение ее уровня ниже 200 мкг/г выявлено не было.

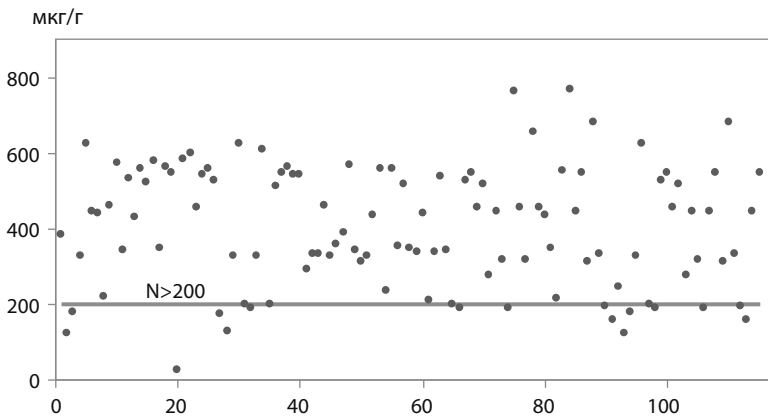


Рисунок 1. Показатели фекальной эластазы 1 у детей с ГДБП.

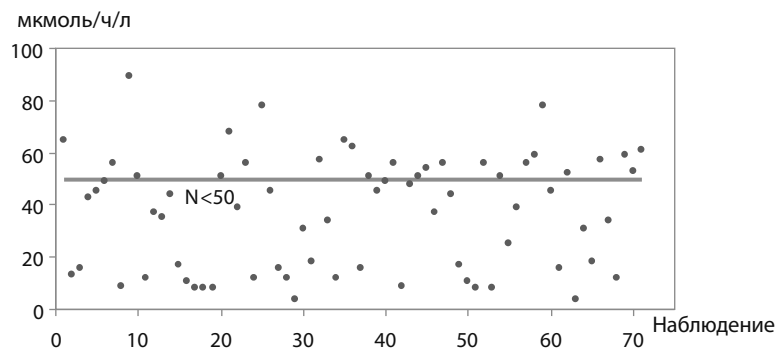


Рисунок 2. Показатели эластазы 1 в сыворотке у обследованных детей.

Таким образом, копрологический тест позволяет провести количественное определение уровня ПЭ1, отражающее степени недостаточности поджелудочной железы. Использование данного теста для количественного определения ПЭ1 в сыворотке крови дает возможность оценить уровень ферментемии при реактивном панкреатите. В соответствии с современными представлениями панкреатическая эластаза может рассматриваться в качестве «золотого стандарта» диагностики хронического панкреатита, маркера экзокринной функции панкреатической железы (определение ФЭ) и как показателя реактивного панкреатита (определение сывороточной ПЭ).

Проведен корреляционный анализ. Взаимосвязь показателей эластазы 1 сыворотки крови и кала имеет высокие коэффициенты ($p < 0,05$), но отрицательный характер. Обнаружены корреляции ($p < 0,05$) средних показателей эластазы 1 ($p < 0,05$) с возрастом пациентов; наличием боли в проекции ПЖ; размерами, экзогенностью ПЖ, постпрандиальной реакцией; показателями амилазы сыворотки крови и трансаминаз.

Дисперсионный анализ подтвердил влияние показателей панкреатической эластазы на следующие значения:

- влияние показателей эластазы 1 сыворотки крови ($F=97,12$; $p=0,05$) и фекальной эластазы ($F=402,13$; $p=0,03$) на выраженность болевого синдрома.
- влияние показателей эластазы 1 сыворотки крови ($F=27,63$; $p=0,05$) на болезненность в зоне Шоффара.
- влияние показателей эластазы 1 сыворотки крови ($F=58,22$; $p=0,05$) на необходимость купирования болевого синдрома лекарственными препаратами.
- влияние показателей эластазы 1 сыворотки крови ($F=3,95$; $p=0,05$) на значения фекальной эластазы
- влияние показателей эластазы 1 сыворотки крови ($F=10,6$; $p=0,01$) и фекальной эластазы ($F=1,33$; $p=0,04$) на УЗИ размеры ПЖ.
- влияние показателей эластазы 1 сыворотки крови ($F=1,8$; $p=0,05$) и фекальной эластазы ($F=4,9$; $p=0,03$) на постпрандиальную реакцию ПЖ.
- влияние показателей эластазы 1 сыворотки крови ($F=1,1$; $p=0,05$) и фекальной эластазы ($F=1,43$; $p=0,05$) на тип секреции ПЖ.

Дисперсионный анализ доказывает влияние показателей панкреатической эластазы на выраженность клинической симптоматики у детей, УЗИ показатели ПЖ, постпрандиальную реакцию ПЖ и тип секреции ПЖ.

Выводы

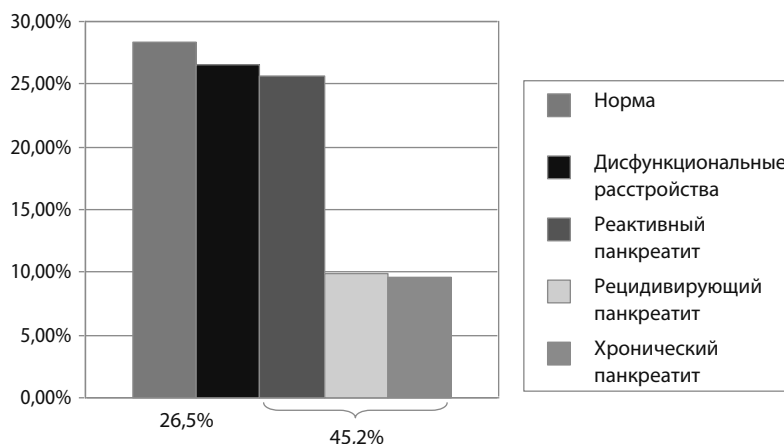
При комплексной оценке структурно-функционального состояния поджелудочной железы установлено, что *pancreas* в 26,5% случаев имела функциональные и в 45,2% – структурные изменения. Всего же выделены 4 нозологические группы пациентов (рис. 3):

- хронический панкреатит (ХП) – 9,6% пациентов, у которых в дуоденальном содержимом установили преимущественное снижение активности ферментов (не менее двух) в стимулированную фазу, ультразвуковые признаки структурных изменений железы и снижение эластазы 1 в кале.
- рецидивирующий панкреатит (РцП) – 9,9% пациентов, которые имели ультразвуковые признаки структурных изменений поджелудочной железы, но содержание фекальной эластазы 1

было в пределах нормы. В анамнезе у пациентов данной группы выявлены рецидивы панкреатической симптоматики.

- реактивный панкреатит – 25,7% детей. При ультразвуковом исследовании установили увеличение одного из размеров ПЖ. Результаты дуоденального зондирования свидетельствовали в пользу гиперсекреторных или обтурационных типов нарушения панкреатической секреции. Выявлено повышение эластазы 1 сыворотки.
- дисфункциональные расстройства (*диспанкреатизм*) – 26,5% пациентов, в дуоденальном содержимом которых выявлена диссоциация активности ферментов, при нормальном уровне ферментов в крови. Показатели фекальной и эластазы 1 сыворотки были в пределах нормы.

Рисунок 3.
Распределение пациентов в зависимости от патологии ПЖ.



Однако следует отметить, что в МКБ-10 нет диагнозов «диспанкреатизм» или «реактивный панкреатит». Но существуют так называемые «дисфункциональные расстройства билиарного тракта» (K82.8), которые подразделяются на 2 подтипа: дисфункции желчного пузыря и дисфункции сфинктера Одди. Последние, в свою очередь, делятся на 4 варианта, три из которых соответствуют билиарной, а четвертый панкреатической дисфункциям. Для панкреатического варианта дисфункции сфинктера Одди характерны «панкреатические» абдоминальные боли, иногда возможно незначительное повышение уровня α -амилазы в крови, при этом не характерны структурные изменения паренхимы железы и снижение её функции. Таким образом, при отсутствии признаков панкреатита и наличии характерных жалоб у детей с функциональными изменениями ПЖ, как наиболее приемлемый может быть использован диагноз «дисфункция

сфинктера Одди, панкреатический вариант». В данном контексте реактивный панкреатит является вариантом стойкого спазма сфинктера Одди, что проявляется отёком ПЖ (преимущественно головки), повышением уровня ферментов в крови и, как следствие вышеперечисленного, более выраженной клинической симптоматикой.

На основании полученных результатов были разработаны дифференциально-диагностические критерии оценки состояния ПЖ, предусматривающие в качестве скрининг-метода использование УЗИ ПЖ с оценкой постпрандиальной реакции. При изменении постпрандиальной реакции и наличии панкреатической симптоматики необходимо определение эластазы 1 сыворотки крови. Данная методика имеет высокую чувствительность и специфичность при дифференциальной диагностике функциональных и структурных изменений ПЖ.

Заключение

Таким образом, копрологический тест позволяет провести количественное определение уровня эластазы-1, отражающее степени недостаточности поджелудочной железы. Использование данного теста для количественного определения в сыворотке крови дает возможность оценить уровень ферментемии при реактивном панкреатите.

В соответствии с современными представлениями панкреатическая эластаза может рассматриваться в качестве «золотого стандарта» диагностики хронического панкреатита, маркера экзокринной функции панкреатической железы (копрологический тест) и как показателя реактивного панкреатита (определение сывороточной эластазы-1).

Литература | References

1. Тимошенко Ю. В., Рылова Н. В. Современные представления о патологии поджелудочной железы у детей с муковисцидозом. *Практическая медицина* 2012; 7-1:(62): 41-44.
Timoshenko Yu. V., Rylova N. V. Modern views on the pathology of the pancreas in children with cystic fibrosis. Practical Medicine 2012, vol. 62, no. 7-1, pp 41-44 (In Russ.)
2. Тимошенко Ю. В., Рылова Н. В. Оценка экзокринной функции поджелудочной железы у детей с муковисцидозом в Республике Татарстан. *Казанский медицинский журнал* 2013; 1:(94): 6-9.
Timoshenko Yu. V., Rylova N. V. Assessment of exocrine pancreatic function in children with cystic fibrosis in the Republic of Tatarstan. Kazan Medical Journal 2013, vol. 94, no. 1, pp 6-9 (In Russ.)
3. Рылова Н. В., Тимошенко Ю. В. Структурное и функциональное состояние поджелудочной железы, по данным ультразвукового исследования, у детей с муковисцидозом. *Практическая медицина* 2012; 3:(58): 94-96.
Rylova N. V., Timoshenko Yu. V. The structural and functional state of the pancreas, according to ultrasound, in children with cystic fibrosis. Practical Medicine. 2012, vol. 58, no. 3, pp 94-96 (In Russ.)
4. Бельмер С. В., Костырко Е. В., Приворотский В. Ф., Луппова Н. Е. Аберрантная поджелудочная железа у детей. *Вопросы детской диетологии* 2013; 11:(3): 49-54.
Belmer S. V., Kostyrko E. V., Privorotsky V. F., Luppova N. E. Aberrant pancreas in children. Issues of Pediatric Dietetics. 2013, vol. 3, no. 11, pp 49-54 (In Russ.)
5. Рылова Н. В. Диагностика заболеваний поджелудочной железы у детей. *Практическая медицина*. 2010. № 3 (42): 120-124.
Rylova N. V. Diagnosis of pancreatic diseases in children. Practical medicine. 2010, vol. 42, no 3, pp 120-124 (In Russ.)
6. Spanier B. W., Dijkgraaf M. G., Bruno M. J. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008, vol. 22, no. 1, pp 45-63
7. Pylypchuk V. I., Marino M. V., Yavorsky A. Chronic fibrous – degenerative pancreatitis with involvement of adjacent organs and their dysfunction: contemporary approaches to surgical treatment. *Translational Gastroenterology and Hepatology*. 2016, vol.1, no 6, p 48. DOI:10.21037/tgh.2016.05.10