

## сокращения раздела:

ОП – острый панкреатит  
ПЖ – поджелудочная железа

ХП – хронический панкреатит

**П**оражение поджелудочной железы (ПЖ) как следствие воздействия неблагоприятных факторов клинически может проявляться от незначительных болевых ощущений до тяжелейшего ферментативного шока. Наиболее часто встречающимися симптомами панкреатита являются боль в эпигастральной области, тошнота, запоры, многократная рвота дуоденальным содержимым и метеоризм. Другими словами, это заболевание не имеет четкой клинической картины.

Острый панкреатит (ОП) – ферментативное воспалительное поражение ПЖ, вызванное активацией трипсиногена в тканях этого органа. Процесс носит аутокаталитический характер. Трипсин вызывает активацию других проферментов в панкреатических клетках, которые могут в итоге вызвать аутолиз органа. Под действием трипсина активизируются все ферменты ПЖ (эластазы, карбоксипептидазы, химотрипсин, фосфолипазы), калликреин-кининовая система, система фибринолиза и свёртывания крови, что приводит к местным и общим патобиохимическим расстройствам. Кроме местных нарушений, связанных с патологическим процессом в самой железе, наблюдается общий интоксикационный процесс, приводящий к поражению почек, лёгких, печени, сердца. Пусковым механизмом развития ОП служит высвобождение из ацинарных клеток ПЖ активированных панкреатических ферментов. В большинстве случаев воспаление ограничивается органом. При лёгких формах смертность низка. Однако, ПЖ некротизируется, возможна вторичная бактериальная колонизация, сепсис, развитие легочной и почечной недостаточности. Поздние формы ОП характеризуются высокой смертно-

стью. Главная причина ОП – увеличенное потребление алкоголя и закупорка желчными камнями, которые могут попадать в панкреатические протоки в результате рефлюкса. У значительного числа пациентов с ОП никакие факторы риска не обнаруживаются.

Хронический панкреатит (ХП) может много лет развиваться без выраженных клинических признаков или с острыми кратковременными приступами боли. На более поздних стадиях картина воспаления отступает на второй план, более важными становятся проявления функциональной недостаточности вследствие замещения ацинарных клеток соединительной тканью. Дефекты всасывания белков и жиров обусловлены недостаточностью ПЖ и проявляются жирным стулом, авитаминозом. Позднее может развиваться сахарный диабет.

Наиболее достоверная диагностика панкреатита и его клинико-морфологических форм может быть достигнута комплексным обследованием больных, включающим оценку клинических симптомов, биохимических показателей, ферментативных тестов, инструментальных методов исследования. Рутинным (общепринятым и дешевым) методом является простое

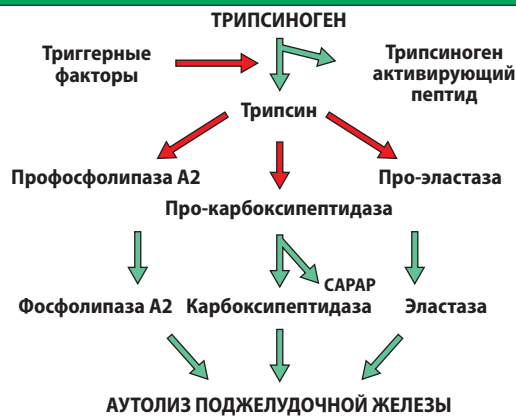
исследование кала (так называемая «копрология») на предмет содержания нейтрального жира. Более точным методом является липидограмма кала. Однако и этот метод не лишен недостатков. Результат зависит от сроков доставки образцов кала в лабораторию. Самым точным методом является определение уровня панкреатической эластазы 1.

## Actim pancreatitis™ – трипсиноген-2 в моче (экспресс-диагностика ОП)

**NEW**

Лечение тем успешнее, чем раньше поставлен диагноз ОП. Установлено, что этом заболевании повышена концентрация трипсиногена-2 в моче. Обнаружение высокого уровня этого белка в моче – более надежный тест, чем определение уровня амилазы. Уровень трипсиногена-2 быстро растет в моче и остается повышенным в течение нескольких дней и даже недель после приступа, тогда как концентрация амилазы снижается через 1-3 дня. Actim pancreatitis™ представляет собой хроматографический экспресс-тест на полосках, основанный на моноклональных антителах против трипсиногена-2 в моче с чувствительностью 50 мкг/л. Он обеспечивает надежный и быстрый скрининг ОП: отрицательный результат исключает заболевание с точностью 99% всего за 5 минут.

### ГЕНЕЗ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА



## Панкреатическая эластаза 1 (E1) в кале (E1)

E1 – протеолитический фермент системы пищеварения, продуцируемый исключительно ПЖ. E1 расщепляет внутренние связи белка (нейтральные аминокислоты). Она присутствует в человеческом панкреатическом соке и кале. Фермент не подвергается воздействию при прохождении по кишечному

тракту. Концентрация E1 в кале в 5-6 раз выше, чем в панкреатическом соке. Определение E1 используется для оценки экзокринной функции ПЖ. В отличие от фекального химотрипсина результаты определения E1 не зависят от приема пациентами панкреатических ферментов. Заместительная терапия повышает активность химотрипсина в кале и не оказывает действия на E1. Ориентируясь на уровень E1 в кале, можно более точно назначать ферментные препараты и делать прогноз заболевания. При развитии недостаточности экзокринной функции ПЖ содержание E1 в кале снижается. Снижение активности E1 в кале также выявляется у больных с ХП, раком ПЖ, желчекаменной болезнью, сахарным диабетом, состояниях после гастроэктомии, у детей с муковисцидозом. При муковисцидозе рекомендуется исследовать уровень E1 в кале не реже одного раза в 6 месяцев. Содержание E1 в кале не изменяется при целом ряде других заболеваний: целиакии, воспалительных заболеваниях кишечника, инфекционной диарее. По результатам можно судить не только об уровне ферментной недостаточности ПЖ, но и, проводя регулярные исследования, оценить в динамике экзокринную функцию. Содержание E1 при ХП снижается до уровня менее 150 мкг/г. Специфичность и чувствительность теста при исследовании кала составляют 93%. Метод лишён недостатков «золотого стандарта» – секретин-церулинового прямого теста: отсутствия стандартизации, неточно определённой нижней границы нормальных значений, высокого дискомфорта для пациентов, длительности анализа и высокой стоимости. Высокая стабильность E1 позволяет не ограничивать время доставки анализа в диагностическую лабораторию. Материал для определения E1 может храниться в течение недели в холодильнике. Одного образца кала достаточно для постановки диагноза (нет необходимости собирать суточный кал).

Компания «Bioserv AG» предлагает метод с двумя поликлональными антителами, используемыми одновременно, специфически идентифицирующими эластазу 1.

Для иммунизации животных был использован синтетический белок, аналогичный человеческой E1. Специфичные поликлональные антитела распознают при анализе примерно 50-70 эпитопов человеческой E1 в отличие от тест-систем других производителей, где используются только два моноклональных антитела, распознающие не более двух различных эпитопов. Если эти эпитопы скрыты, что бывает достаточно часто, то тесты будут давать заниженные/ложноположительные результаты (низкая диагностическая специфичность).

## Панкреатическая эластаза 1 в сыворотке (Pancrea-A)

E1 появляется в панкреатическом соке в виде предшественника – проэластазы, которая активируется трипсином. В сыворотку крови фермент попадает только из ПЖ, поэтому определение E1 в сыворотке является важным для диагностики заболеваний ПЖ.

E1 играет важную роль в патогенезе ОП или обострения ХП. В сыворотке крови человека содержатся высокоактивные ингибиторы E1: альфа-1-антитрипсин и альфа-2-макроглобулин. Ингибиторы регулируют уровень активности фермента в соответствии с физиологическими потребностями. В крови здоровых людей активность E1 почти не определяется или очень низкая. Определение E1 в сыворотке проводят у пациентов с абдоминальными болями с целью диагностики ОП. Ее активность повышается в первые 48 ч после наступления приступа ОП почти у 100% больных, а затем постепенно снижается и выявляется у 93% больных через 48-96 ч, у 87% – через 96-114 ч, у 75% – через 144-240 ч. Необходимо отметить, что активность E1 повышается в крови при ОП и обострении ХП 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 E1 дольше, чем амилазы и липазы, то и период выявления повышенной ее активности в крови длиннее. Метод определения E1 в сыворотке обладает высокой чувствительностью и специфичностью (98 и 96%, соответственно).

## Уровень химотрипсина в кале

NEW

Химотрипсин-сериновая протеаза, которая секретируется ПЖ после приема пищи. Белки пищи гидролитически расщепляются ею преимущественно по ароматическим остаткам. Незначительная часть активного фермента экскретируется с калом. В случае недостаточности ПЖ секреция фермента значительно снижена. Анализ химотрипсина в кале – информативный неинвазивный параметр для оценки нарушений панкреатической функции. Преимущество данного метода в том, что он измеряет именно концентрацию, а не активность фермента. Во многих работах показано, что высокая стабильность химотрипсина (12 дней при комнатной температуре) сравнима с таковой для панкреатической эластазы. Таким образом, данный метод является альтернативным для теста панкреатической эластазы. Тест полезен при оценке экзокринной функции ПЖ, например, при ХП.

## Активность химотрипсина в кале

NEW

Активность химотрипсина может быть измерена в образце фекалий спектрофотометрически. Пациентам с нарушениями пищеварения часто назначают препараты с панкреатическими ферментами. В этом случае необходимо отказаться от приема подобных лекарств за 5 дней до сбора образца для анализа. Слабительные препараты также необходимо исключить в ближайшее время перед сбором образца. Ложно заниженный результат активности химотрипсина может быть в случае диареи, низкобелковой диеты или обструктивной желтухи, тогда как ложно-нормальный результат может быть по причине заместительной ферментной терапии. Очень высокие значения – показатель ферментации (брожения) или повышенной кишечной секреции (например, энтероколит). Тест показан при оценке экзокринной функции ПЖ.

## Панкреатическая амилаза в кале

NEW

Панкреатическая амилаза, подобно липазе и эластазе, синтезируется в ПЖ. При ХП, включая панкреатиты, вызванные алкоголизмом и травмой, амилаза снижается. В рутинной лабораторной практике панкреатическая амилаза – альтернативный эластазе-1 диагностический тест в образце кала. Тест показан при оценке экзокринной функции ПЖ.

## $\alpha$ 1-антитрипсин ( $\alpha$ 1-AT)

NEW

Дефицит мощного ингибитора протеаз  $\alpha$ 1-AT является фактором риска развития ХП и рецидивов. Обострение ХП, протекающее с высоким уровнем в крови панкреатических, а при некоторых формах и лизосомальных ферментов свидетельствует о недостаточности антипротеолитической защиты. В механизмах воспаления ни в одном органе протеолитическое повреждение не играет такой роли как в ПЖ с ее насыщенностью протеазами. Считают, что именно с их активации начинается воспалительный процесс при ОП и ХП. Отсюда важно оценить состояние ингибиторов протеаз, блокирующих протеолиз в начале активации и сдерживающих его в процессе воспаления. Начальная фаза обострения ХП заключается в активации трипсина с последующим вовлечением в воспаление выделяющихся из нейтрофилов лизосомальных ферментов и высвобождающихся из поврежденных ацинарных структур протеаз. В очаге воспаления основную тормозящую функцию против протеолитических ферментов выполняет генетически детерминированный ингибитор  $\alpha$ 1-AT. ОП вызывает повышенное потребление этого белка. Важная функция  $\alpha$ 1-AT состоит в ингибировании ак-

тивности эластазоподобных и химотрипсиноподобных протеиназ, поступающих из гранулоцитов в воспалительные экссудаты и вызывающих вторичное повреждение тканей. Для начальных стадий острого воспаления обычно характерно снижение уровней ингибитора, вслед за этим происходит повышение концентрации, связанное с увеличением синтеза белка. Например, при обострении ХП у больных, перенесших холецистэктомию, что встречается у них достаточно часто, в 85% случаев через 4-10 дней после холецистэктомии отмечено повышенное содержание в сыворотке крови  $\alpha$ 1-АТ, причем в трети случаев показатели превышали норму более чем в 2 раза. Наследственное отсутствие или дефицит этого ингибитора определяют активность протеаз в очаге воспаления. Довольно часто встречаются стертые формы врожденной антитрипсиновой недостаточности – дефицит  $\alpha$ 1-АТ на втором месте после патологии желчных путей по частоте заболеваний печени у детей. У таких детей обнаруживают различные формы поражения печени, включая ранние холестазы, и панкреатит. Выраженный врожденный дефицит  $\alpha$ 1-АТ часто сочетается с муковисцидозом. Снижение уровней ингибиторов протеиназ при ОП или септическом шоке является плохим прогностическим признаком.

NEW

**Выявление мутаций молекулярно-биологическими методами \***

### PRONTO® CF Basic, Муковисцидоз (ΔF508, G542X, W1282X, N1303K, 3849+10Kb)

Наиболее часто встречающиеся мутации гена CFTR – трансмембранного белка, отвечающего за перенос хлорид-ионов, связаны с муковисцидозом – генетическим рецессивным заболеванием, для которого характерна хроническая внешнесекреторная недостаточность ПЖ в связи с фиброзом ПЖ.

### PRONTOPLEX™ AAT, Дефицит $\alpha$ 1-антитрипсина (аллели PiS, PiZ)

Набор предназначен для обнаружения мутаций наиболее часто встречающихся аллелей PiS (носительство у европеоидов 1/9 – 1/12) и PiZ (частота 1/30 – 1/40) гена PI (локализован на 14-й хромосоме), связанных с дефицитом  $\alpha$ 1-антитрипсина. Метод выявляет не только данные мутации, но и гетерозиготное носительство, связанное с более благоприятным прогнозом.

### ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА



| Кат. №     | Производитель   | Наименование, количество/упаковка   |
|------------|-----------------|---|
| 425-8601   | Bioserv         | Эластаза-1 в кале, 96   |
| 425-8602   | Bioserv         | Pancrea-A (Эластаза-1 в сыворотке), 96  |
| 473-6750   | BCM Diagnostics | $\alpha$ 1-антитрипсин, 96  |
| 32702 ETAC | Medix           | Actim pancreatitis™ – трипсиноген-2 в моче (экспресс диагностика острого панкреатита), 96 |
| 473-6910   | BCM Diagnostics | Химотрипсин, 96   |
| 473-6990   | BCM Diagnostics | Активность химотрипсина, 96   |
| 473-6410   | BCM Diagnostics | Панкреатическая амилаза, 96   |
| F9901      | Savyon          | PRONTO® CF Basic, Муковисцидоз (ΔF508, G542X, W1282X, N1303K, 3849+10Kb), 24              |
| F9965      | Savyon          | PRONTOPLEX™ AAT, Дефицит $\alpha$ 1-антитрипсина (аллели PiS, PiZ), 96                    |

• **См. также:**

главы «ДНК-диагностика», стр. 525, «Диагностика заболеваний легких», стр. 94 и «Диагностика заболеваний печени и почек», стр. 183