

Практическое применение современных рекомендаций по диагностике и лечению внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом

О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский, А.Е. Евсиков, А.М. Чеботарева

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

The practical application of modern guidelines for the diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency in patients with chronic pancreatitis

O.N. Minushkin, L.V. Maslovsky, A.E. Evsikov, A.M. Chebotareva

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

В статье представлен обзор современных европейских и отечественных рекомендаций по диагностике и ведению внешнесекреторной недостаточности у больных хроническим панкреатитом. Результаты собственных сравнительных исследований по лечению внешнесекреторной недостаточности у 55 больных хроническим панкреатитом адекватными и низкими дозами подтверждают целесообразность использования рекомендованных доз современных микрокапсулированных полиферментных препаратов, так как при этом наблюдается не только редукция клинической картины, но и нормализация нутритивного статуса пациентов. Результаты исследования свидетельствуют о том, что оптимальным способом оценки эффективности ЗФТ является нормализация антропометрических и биохимических параметров нутритивного статуса.

Ключевые слова: хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, нутритивный статус, лечение.

Abstract

The article presents an overview of current European and Russian guidelines of the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency in patients with chronic pancreatitis. The results of our own comparative studies on the treatment of pancreatic enzyme insufficiency in 55 patients treated with enzyme replacement therapy with adequate and low doses confirm the advisability of using the recommended doses of enzyme replacement therapy (ERT) (micronized polyenzyme drugs), since not only the reduction of the clinical signs are observed, but also the normalization of the nutritional status. The results of the study indicate that the optimal way to assess the effectiveness of the ERT is to normalize the anthropometric and biochemical parameters of the nutritional status.

Key words: chronic pancreatitis; exocrine pancreatic insufficiency; nutritional status; treatment.

Ссылка для цитирования: Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Евсиков А.Е., Чеботарева А.М. Практическое применение современных рекомендаций по диагностике и лечению внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом. Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2019; 1: 32-36.

В феврале 2017 г. были представлены положения Российского консенсуса по диагностике и лечению хронического панкреатита. Целями этого согласительного документа, подготовленного по инициативе Российского «Панкреатологического клуба», явились выявление и консолидация мнений ведущих отечественных специалистов (гастроэнтерологов, хирургов, педиатров) по актуальным вопросам диагностики и лечения хронического панкреатита (ХП) [1].

В марте 2017 г. также были опубликованы панъевропейские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита, основанные

на принципах доказательной медицины. К участию в их разработке, которая длилась три года, были привлечены ведущие специалисты из разных стран Европы. Двенадцать междисциплинарных групп представили систематические обзоры научной литературы по вопросам этиологии ХП, инструментальной диагностики с помощью методов визуализации, диагностики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВСНПЖ), хирургического, медикаментозного и эндоскопического лечения; лечения псевдокист поджелудочной железы, панкреатической боли, мальнутриции и питания, панкреатогенного са-

харного диабета, естественного течения болезни и качестве жизни [2].

Следует отметить, что и те, и другие рекомендации, построенные на основании современных научных данных, близки по основным положениям. Так, в разделе Российского консенсуса, посвященного диагностике ВСНПЖ, даны следующие рекомендации:

1. В клинической практике для выявления ВСНПЖ следует использовать определение панкреатической эластазы в кале, потому что этот тест наиболее доступен.

2. После постановки диагноза ХП следует провести исследование экзокринной функции ПЖ.

3. Прогрессирование или появление новых симптомов, которые могут быть связаны с ЭНПЖ, являются основанием для повторного исследования ее экзокринной функции, если предыдущие данные не отличались от нормы.

4. У больных сахарным диабетом повышен риск развития ВСНПЖ, поэтому при наличии клинических признаков следует провести функциональные тесты.

Европейские рекомендации, отвечая на вопрос: «Какой анализ/исследование показаны для диагностики ВСНПЖ в клинической практике?», указывают следующее:

«В клинических условиях необходимо проводить неинвазивное функциональное исследование ПЖ. Анализ на фекальную эластазу-1 (ФЭ-1) является широко доступным, а дыхательный тест с использованием ¹³C-смешанных триглицеридов (¹³C-СТГ-ДТ) представляется альтернативным вариантом обследования. Применение МРХПГ с секретинном может также использоваться в качестве метода диагностики ВСНПЖ, однако данная методика обеспечивает только полуколичественные данные». Таким образом, на первые позиции в диагностике ВСНПЖ в повседневной практике выдвигается определение панкреатической эластазы в кале.

Подходы к медикаментозной коррекции ВСНПЖ также практически идентичны: показанием к проведению заместительной ферментной терапии (ЗФТ) являются клинические симптомы или лабораторные признаки мальабсорбции. Для выявления признаков мальнутриции рекомендуется провести соответствующую оценку питания. Классическим показанием для ЗФТ считается стеаторея с экскрецией жира с калом на уровне > 15 г/день. Однако количественное определение жиров в кале часто не проводится. Поэтому показаниями к ЗФТ также являются патологические результаты функционального исследования ПЖ в сочетании с клиническими признаками мальабсорбции или антропометрическими и (или) биохимическими признаками мальнутриции. К таким признакам относят: потерю массы тела, диа-

рею, выраженный метеоризм, а также боли в животе. Низкие значения наиболее распространенных маркеров нутритивной недостаточности (жирорастворимые витамины, преальбумин, ретинолсвязывающий белок и магний) также являются показанием к назначению ЗФТ. В качестве других параметров клинической оценки нутритивного статуса могут быть использованы: масса тела, ИМТ, окружность плеча, холестерин, уровень лимфоцитов, мышечная сила кисти (сжатие в кулак), симптомы специфического нутритивного дефицита (выпадение волос, глоссит, дерматит, парестезии).

К препаратам выбора для лечения ВСНПЖ отнесены микрокапсулированные препараты панкреатина в кишечнорастворимой оболочке, размер до 2 мм. Микро- или мини-таблетки размером 2,2–2,5 мм также могут быть эффективными, хотя научных данных на этот счет намного меньше. Небольшие отличия наблюдаются в отношении рекомендованной дозы липазы: по европейским рекомендациям для начальной терапии необходимо использовать 40–50 тыс. ЕД с основными приемами пищи и половину этой дозы – в промежуточный прием пищи. Отечественные рекомендации предлагают 25–40 тыс. ЕД на основной прием и 10–20 тыс. ЕД на перекусы с ремаркой, что речь идет о минимальных дозах.

Для оценки эффективности ЗФТ предлагается определение динамики симптомов, связанных с мальдигестией (стеаторея, потеря массы тела, метеоризм), и параметров нутритивного статуса пациентов (антропометрических и биохимических). В отечественных рекомендациях для оценки эффективности предлагается использовать клинические показатели: увеличение массы тела, нормализация витаминного статуса, прекращение абдоминальных симптомов. Анализ приведенных данных говорит об идентичности российских и европейских подходов как в диагностике, так и в лечении ВСНПЖ у больных ХП.

Вместе с тем обзор реальных практических рекомендаций, даваемых больным ХП с ВСНПЖ в поликлиниках или стационарах врачами разных специальностей (терапевтами, хирургами, реже – гастроэнтерологами), свидетельствует о том, что указанные выше положения о необходимых дозах полиферментных препаратов далеко не всегда соблюдаются. Нередко можно встретить рекомендации с указанием точной дозы полиферментного препарата 30–60 тыс. ЕД по липазной активности. Бытует мнение как среди больных, так и, к сожалению, среди отдельных врачей об ухудшении работы поджелудочной железы при терапии адекватными (100–150 тыс. ЕД) дозами современных полиферментных препаратов. Другой причиной несоблюдения последних рекомендаций может выступать высокая стоимость микрокапсулированных препаратов панкреатина.

Целью настоящего исследования явилось сравнение эффективности ЗФТ микрокапсулированными полиферментными препаратами у больных ХП с ВСНПЖ при использовании адекватных и низких доз. Первая группа состояла из 40 пациентов с ХП и ВСНПЖ, доказанной результатами фекального эластазного теста, и получавших ЗФТ в дозе 100-150 тыс. ЕД по липазной активности в зависимости от степени ЭНПЖ. Вторая группа состояла из 15 пациентов с ХП и ВСНПЖ, которые по разным причинам (невозможность или нежелание, существующие рекомендации других врачей) получали ЗФТ в произвольной дозе, от 10 до 25 тыс. ЕД по липазной активности на прием пищи, средняя доза составила 12,5 тыс. ЕД на прием пищи. Период наблюдения за больными составлял 3 мес. Общие данные представлены в табл. 1.

Обследование больных состояло в сборе жалоб и анамнеза, физикальном осмотре, регистрации антропометрических показателей (рост, масса тела). Оценка клинических симптомов проводилась по 5-балльной

Таблица 1

Общая характеристика больных исследуемых групп

Показатель	1-я группа	2-я группа
Количество больных	40	15
Средний возраст, годы	54,9±13,8	54,7±14,0
Количество мужчин	24 (60%)	9 (60%)
Количество женщин	16 (40%)	6 (40%)

шкале: 1 балл — симптом отсутствует, 2 балла — выраженность симптома слабая (можно не замечать, если не думать), 3 балла — выраженность симптома умеренная (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон), 4 балла — выраженность симптома сильная (нарушает дневную активность или сон), 5 баллов — выраженность симптома очень сильная (значительно нарушает дневную активность или сон, требуется отдых). Изучали клинические и биохимические анализы крови, проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Определение фекальной эластазы-1 проводилось методом иммуноферментного анализа (однократно в начале исследования). Результаты исследования со значениями выше 200 мкг/г кала считались нормальными, при значениях от 100 до 200 мкг/г кала фиксировалась умеренная степень ВСНПЖ, при значениях ниже 100 мкг/г кала — выраженная степень ВСНПЖ.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного обеспечения StatSoft STATISTICA 10. Для анализа параметрических данных использовался критерий Стьюдента, для непараметрических — критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия со значениями $p \leq 0,05$.

Таблица 2

Клинико-анамнестические данные больных исследуемых групп

Показатель		1-я группа	2-я группа
Количество больных		40	15
Продолжительность заболевания, годы		4,1±7,2	2,9±3,9
Употребление алкоголя		24 (60%)	8 (53%)
Курение		18 (45%)	7 (47%)
Осложнения ХП	Вирсунгоэктазия	7 (17,5%)	8 (53%)
	Псевдокисты ПЖ	11 (27,5%)	7 (47%)
	Вирсунголитиаз	2 (5%)	2 (13%)
	Инфильтраты	2 (5%)	2 (13%)
	Фиброз ПЖ	7 (17,5%)	1 (7%)
	Кальцификация ПЖ	5 (12,5%)	3 (20%)
Этиология заболевания	Алкогольный	25 (62,5%)	7 (47%)
	Билиарный	5 (12,5%)	4 (27%)
	Идиопатический	8 (20%)	4 (27%)
	Резекция ПЖ	2 (5%)	0 (0%)
Сопутствующая патология	Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	4 (10%)	0 (0%)
	Язвенная болезнь желудка	2 (5%)	0 (0%)
	Хронический алиментарный гепатит	6 (15%)	2 (13%)
	Холецистэктомия в анамнезе	7 (17,5%)	0 (0%)
	Желчнокаменная болезнь	2 (5%)	3 (20%)
	Хронический холецистит	1 (2,5%)	2 (13%)
	Сахарный диабет	8 (20%)	3 (20%)

Характеристики исследуемых больных представлены в табл. 2.

Оценка ряда параметров нутритивного статуса представлена в табл. 3.

Как видно из табл. 3, достоверных различий в изучаемых параметрах нутритивного статуса до лечения не наблюдали.

Сравнение клинической эффективности представлено в табл. 4 и 5.

Из табл. 4 видно, что 2-я группа характеризуется менее выраженной динамикой практически по всем симптомам.

Интенсивность симптомов до и после лечения представлена в табл. 5.

Содержимое таблицы демонстрирует, что в 1-й группе отмечалась достоверная положительная динамика боли, изжоги, тяжести в животе, чув-

Таблица 3

Исходные параметры нутритивного статуса больных исследуемых групп

Параметры	1-я группа	2-я группа
ИМТ, кг/м ²	22,2±3,5	20,4±2,8
Гемоглобин, г/л	130,8±19,9	128,5±18,2
Абсолютное число лимфоцитов	2,14±1,3	2,0±0,7
Холестерин, ммоль/л	4,7±1,43	4,75±1,7
ЛПВП, ммоль/л	1,25±0,36	1,2±0,5
Триглицериды, ммоль/л	1,34±0,73	1,4±0,6
Общий белок, г/л	70,5±8,9	63,6±16,4
Альбумин, г/л	36,1±6,7	29,8±10,3
ПТИ, %	91,7±18,6	90,5±19,0

ства быстрого насыщения, метеоризма и частоты стула, тогда как во 2-й группе наблюдалась достоверная положительная динамика только по выраженности боли.

Сравнение динамики показателей лабораторных исследований представлено в табл. 6 и 7.

Из данных, представленных в табл. 6, видно, что в 1-й группе отмечалась достоверная положительная динамика уровня гемоглобина, относительного и абсолютного количества лимфоцитов, тогда как во 2-й группе наблюдали снижение уровня эритроцитов и лейкоцитов при повышении СОЭ.

Динамика биохимического анализа крови представлена в табл. 7.

Таким образом, в 1-й группе отмечалась достоверная положительная динамика по всем исследуемым показателям, при этом во 2-й группе достоверной положительной динамики ни по одному из них не установлено, более того, наблюдалась тенденция к снижению таких параметров, как общий белок, альбумин и ПТИ.

Сравнение динамики ИМТ. В 1-й группе отмечалась достоверная положительная динамика ИМТ: с 22,2±3,5 до 23,0±3,2 кг/м² ($p=0,000004$), тогда как во 2-й группе динамики не было — с 20,4±2,8 до 20,2±3,3 кг/м².

Таблица 4

Частота симптомов до и после лечения

Параметр	1-я группа		2-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Боль	20 (50%)	12 (30%)	8 (53%)	5 (33%)
Изжога	6 (15%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (7%)
Тошнота	4 (10%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (7%)
Отрыжка	2 (5%)	1 (2,5%)	10 (67%)	8 (53%)
Тяжесть в животе	22 (55%)	12 (30%)	3 (20%)	2 (13%)
Чувство быстрого насыщения	19 (47,5%)	10 (25%)	4 (27%)	2 (13%)
Метеоризм	29 (72,5%)	13 (32,5%)	5 (33%)	3 (20%)
Учащенный стул	20 (50%)	9 (22,5%)	0	0

Таблица 5

Интенсивность симптомов до и после лечения

Параметр	1-я группа		2-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Боль	1,8±0,8	1,2±0,4*	1,73±0,8	1,3±0,5*
Изжога	1,3±0,6	1*	1,1±0,3	1,1±0,3
Тошнота	1,1±0,2	1	1,1±0,3	1,1±0,3
Отрыжка	1,1±0,2	1,0±0,1	1,7±0,5	1,5±0,5
Тяжесть в животе	1,9±0,9	1,3±0,6*	1,26±0,6	1,15±0,4
Чувство быстрого насыщения	1,7±0,8	1,3±0,4*	1,26±0,5	1,15±0,4
Метеоризм	2,4±1,1	1,4±0,6*	1,33±0,5	1,23±0,4
Частота стула	2,1±1,2	1,3±0,6*	0,77±0,4	0,85±0,4

* Различия достоверны по сравнению с исходным уровнем ($p \leq 0,05$).

Динамика клинического анализа крови

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Эритроциты, $10^{12}/л$	$4,4 \pm 0,7$	$4,5 \pm 0,7$	$4,2 \pm 0,5$	$3,9 \pm 0,6^*$
Гемоглобин, г/л	$130,85 \pm 21,7$	$135,0 \pm 14,9^*$	$128,5 \pm 18,2$	$111,1 \pm 11,8$
Тромбоциты, $10^9/л$	$275,9 \pm 115,1$	$253,8 \pm 72,2$	$301,6 \pm 77,5$	$441,5 \pm 280,4$
Лейкоциты, $10^9/л$	$7,1 \pm 3,6$	$6,95 \pm 2,1$	$9,98 \pm 3,6$	$6,8 \pm 2,3^*$
Лимфоциты, %	$29,2 \pm 8,7$	$33,4 \pm 7,6^*$	$21,2 \pm 11,8$	$22,3 \pm 16,8$
Абсолютное число лимфоцитов, $10^9/л$	$2,14 \pm 1,3$	$2,6 \pm 1,1^*$	$1,75 \pm 0,9$	$1,65 \pm 0,5$
СОЭ, мм/ч	$12,4 \pm 7,5$	$11,0 \pm 6,1$	$15,2 \pm 7,6$	$26,8 \pm 12,9$

* Различия достоверны (*t*-критерий для парных выборок, $p \leq 0,05$).

Таблица 7

Динамика биохимического анализа крови

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Холестерин, ммоль/л	$4,7 \pm 1,43$	$5,1 \pm 1,2^*$	$4,75 \pm 1,7$	$4,8 \pm 1,6$
ЛПВП, ммоль/л	$1,25 \pm 0,36$	$1,4 \pm 0,4^*$	$1,2 \pm 0,5$	$1,1 \pm 0,5$
Триглицериды, ммоль/л	$1,34 \pm 0,73$	$1,47 \pm 0,7^*$	$1,46 \pm 0,6$	$1,4 \pm 0,7$
Общий белок, г/л	$70,5 \pm 8,9$	$72,9 \pm 6,8^*$	$63,6 \pm 16,4$	$65,1 \pm 7,7$
Альбумин, г/л	$36,1 \pm 6,7$	$40,9 \pm 5,8^*$	$29,7 \pm 10,3$	$34,6 \pm 6,3$
ПТИ, %	$91,7 \pm 18,6$	$97,4 \pm 15,4^*$	$72,6 \pm 15,9$	$70,0 \pm 17,1$

* Различия достоверны (*t*-критерий для парных выборок, $p \leq 0,05$).

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что полиферментные препараты для лечения ВСНПЖ у больных ХП должны использоваться в дозах, предписанных современными рекомендациями. При этом наблюдается достоверная положительная динамика симптомов и улучшение антропометрических и биохимических маркеров нутритивной недостаточности. При лечении недостаточными дозами отмечается положительная динамика клинической картины, однако изменений в показателях, характеризующих нутритивный статус, при этом не наблюдается, что свидетельствует о низкой эффективности терапии недостаточными дозами ферментных препаратов. Несмотря на то, что исчезновение клинических признаков мальабсорбции стандартно считается самым важным критерием успеха ЗФТ, было показано, что уменьшение выраженности симптомов не всегда сочетается с нормализацией нутритивного статуса. Недавний обзор показал, что оптимальным способом оценки эффективности ЗФТ является нормализация параметров нутритивного статуса, как антропометрических, так и биохимических [3].

Литература

1. Хатков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С. Кучерявый Ю.А., Абдулхаков С.Р., Алексеев С.А. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Тер. архив.* 2017; 89(2): 105–113 [Khatkov I.E., Mayev I.V., Bordin D.S., Kucheryavy Y.A., Abdulhakov S.R., Alekseenko S.A. et al. Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Therapeutic archive.* 2017; 89(2): 105–113. In Russian]. doi:10.17116/terarkh2017892105-113.
2. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM et al. United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) *United European Gastroenterol J.* 2017; 5(2): 153–199. doi: 10.1177/2050640616684695.
3. Lindkvist B, Phillips ME, Dominguez-Munoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatol.* 2015; 15(6): 589–97. doi: 10.1016/j.pan.2015.07.001.

Для корреспонденции/Corresponding author
Минушкин Олег Николаевич/Minushkin Oleg
tantop@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует