

Мальнутриція на тлі замісної ферментної терапії у хворих на хронічний панкреатит: фактори ризику у реальній світовій практиці

M. Arutla¹, S. Sarkar², M. Unnisa², P. Sarkar², M. A. Raj¹, M. R. Mrudula¹, G. Deepika³, S. Pasham⁴, A. Jakkampudi², A. Prasanna², D. N. Reddy⁵, R. Talukdar^{2,5}

¹Відділення клінічного харчування, Азіатський інститут гастроентерології, Хайдарабад, Індія

²Лабораторія Wellcome DBT, Інститут фундаментальних і трансляційних досліджень, Азіатський фонд охорони здоров'я, Азіатський інститут гастроентерології, Хайдарабад, Індія

³Відділення біохімії, Азіатський інститут гастроентерології, Хайдарабад, Індія

⁴Лікарня імені Гатрі Роберта Пакера, Пенсильванія, США

⁵Відділення медичної гастроентерології, Азіатський інститут гастроентерології, Хайдарабад, Індія

Стаття опублікована у журналі *Pancreatology*. 2021. Vol. 21. P. 34–41

Ключові слова: хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, замісна терапія панкреатичними ферментами, харчування, мальнутриція

Вступ

Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози (ЗНПЗ) є значущим проявом хронічного панкреатиту (ХП). Панкреатична недостатність може проявлятися вираженою стеатореєю, дефіцитом нутрієнтів, прогресуючою втратою маси тіла, неспецифічними абдомінальними симптомами, а також ускладнюватися остеопорозом, серцево-судинними та інфекційними захворюваннями [13, 14, 21, 33]. Незважаючи на те, що основою лікування ЗНПЗ є замісна терапія панкреатичними ферментами (ЗТПФ), ідеальна доза і тривалість терапії є спірними [9]. Основним складним фактором у веденні хворого з панкреатичною недостатністю є відсутність «ідеального» тесту для діагностики ЗНПЗ і оцінки відповіді на ферментну терапію в повсякденній клінічній практиці [20]. Прямі тести оцінки функції підшлункової залози (ПЗ) доступні в окремих дослідницьких центрах, водночас як кількісна оцінка фекального жиру і коефіцієнта абсорбції жиру/азоту (КАЖ/КАА) зазвичай не виконується через технічні складнощі.

Незважаючи на широке застосування фекального еластазного тесту, результати мають велику варіабельність, і неможливо оцінити відповідь на ЗТПФ [30]. ¹³С-тригліцеридний дихальний тест, хоча і здатний оцінити відповідь на ЗТПФ, проте його застосування обмежене його недостатньою доступністю [12].

Кілька рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) показали ефективність ферментної

терапії щодо поліпшення показників, таких як КАЖ і КАА, а також маси фекалій. Однак у більшості цих досліджень об'єктивне поліпшення нутритивного статусу як основного показника ефективності терапії оцінювалося рідко [9, 15, 16, 29, 31]. Два РКД, які проводилися протягом 6 місяців, продемонстрували поліпшення біохімічних показників трофологічного статусу і маси тіла [28, 32]. Навпаки, у недавньому РКД пацієнтів після панкреатодуоденектомії не було виявлено збільшення маси тіла при застосуванні ферментної терапії на підставі аналізу зі стратегією «діагностуй і лікуй» [18]. Аналогічні результати індексу маси тіла (ІМТ) спостерігалися в іншому РКД за участю пацієнтів з неоперабельним раком ПЗ [25]. Більше того, існують дослідження, у яких повідомляється про неправильне лікування пацієнтів із ЗНПЗ і необізнаність лікарів щодо ведення таких пацієнтів [2, 26]. Недостатнє розуміння динаміки ЗНПЗ і нутритивного статусу послаблює впровадження результатів цих досліджень у реальну клінічну практику. Таким чином, ґрунтуючись на вищевикладеному, ми провели це дослідження, у якому оцінили взаємозв'язок між замісною ферментною терапією і нутритивним статусом у пацієнтів з ХП. Також ми оцінили фактори, що впливають на збереження мальнутриції при проведенні замісної ферментної терапії.

Матеріали і методи

Місце дослідження й набір пацієнтів. Це перехресне обсерваційне дослідження було проведене

у великій кількості академічних центрів. У січні 2017 року було отримане схвалення Експертної ради Азіатського інституту гастроентерології; письмову інформовану згоду пацієнтів та контрольної групи було отримано до включення в дослідження. Протокол дослідження відповідає етичним принципам Гельсінської декларації 1975 року, що відображено в попередньому затвердженні комітетом досліджень у людини Азіатського інституту гастроентерології. Пацієнти, які відвідали клініку Інституту з вивчення захворювань ПЗ із діагнозом ХП, були перевірені на відповідність критеріям включення, і при їх відповідності надали згоду і були включені в дослідження. Набір пацієнтів проводився протягом двох періодів. Перша група пацієнтів (когорти 1) була набрана в період з 1 березня 2017 року по 31 жовтня 2017 року, а друга група (когорти 2) була набрана в період з 1 квітня 2019 року по 15 листопада 2019 року.

Найближчі родичі пацієнтів з когорти 2, які не мали гострих і хронічних захворювань, не курили і не зловживали алкоголем, становили контрольну групу здорових.

Критерії включення. Основними критеріями включення були наявність документально підтвердженого ХП, особи обох статей віком від 18 до 60 років з тривалістю захворювання не менше ніж три роки.

Критерії виключення: недавнє загострення; виражений больовий синдром під час і протягом останніх 4 тижнів після включення в дослідження; інші хронічні супутні захворювання, такі як хронічне захворювання печінки, хронічне захворювання нирок, серцево-судинні захворювання, ожиріння і ускладнення, пов'язані з цукровим діабетом; позапанкреатичні злоякісні новоутворення; вагітність і період лактації. Пацієнти й особи контрольної групи з непідтвердженими попередніми результатами обстежень також були виключені з дослідження.

Діагностика, визначення та клінічна оцінка. Детально наведені в «Додаткових методах» з огляду на обмеження на обсяг статті [1, 6–8].

Групи дослідження. Для первинного аналізу пацієнти з ХП були розділені на три групи. Група А складалася з пацієнтів, які в даний час приймали ферменти ПЗ у кількості не менше ніж 25 000 МО мінімікросфер ліпази з кишковорозчинним покриттям свинячого походження під час їжі протягом не менше ніж 3 місяці. Група В складалася з пацієнтів, які приймали дозу панкреатичних ферментів, аналогічну такій групи А, але не дотримувалися режиму дозування і тривалості курсу терапії. Група С складалася з пацієнтів, які не приймали препарати панкреатичних ферментів протягом не менше ніж 3 останніх місяці. У цю групу увійшли пацієнти, які взагалі не отримували ферментну замісну терапію або які раніше приймали ферменти ПЗ, але припинили лікування більше ніж на 3 місяці. Аналіз підгруп проводився між пацієнтами з різними ступенями мальнутриції відповідно до суб'єктивної глобальної оцінки (СГО) [10]. СГО — це багатопараметрична система оцінки харчування, деталі якої були згадані в «Додаткових методах». Пацієнти із групи А згідно із СГО мали нормальне харчування,

у той час як пацієнти із груп В і С згідно із СГО мали помірну і тяжку мальнутрицію відповідно. При зіставленні деяких даних хворі груп А і В були об'єднані в групу приймаючих замісну ферментну терапію, а пацієнти груп В і С були об'єднані як такі, що мають мальнутрицію.

Оцінка харчового статусу. Оцінка нутритивного статусу включала антропометричні, клінічні, дієтичні і біохімічні показники, які оцінювалися клінічними дієтологами. Антропометричні дані і прийом їжі протягом доби/частота прийому їжі реєструвалися в структурованих анкетах [5].

Антропометрична оцінка включала зріст, масу тіла, ІМТ, втрату маси тіла, масу тіла до і після прийому ферментної терапії, окружність середньої частини плеча (mid arm circumference — MAC), товщину шкірної складки трицепса (triceps skin fold thickness — TSF), окружність м'язів середньої третини плеча (mid upper arm muscle circumference — MAMC) і м'язову площу середньої третини плеча (mid arm muscle — MAM). Зріст вимірювався за допомогою вагів Sknol і записувався з точністю до сантиметра, для вимірювання маси тіла використовували ваги Omron з точністю до 100 г. ІМТ розраховували за формулою: маса тіла в кілограмах, поділена на зріст у метрах квадратних. MAC вимірювали в положенні стоячи за допомогою рулетки. TSF при згинанні вимірювалася за допомогою штангенциркуля Harpenden з точністю до міліметра. MAMC розраховувалася за формулою: $MAC - (3,14 \times \text{товщина TSF})$, а MAM розраховувалася за формулою: $MAMC [13]/12,56$.

24-годинний опитувальник з харчування/частоти прийому їжі містив інформацію про продукти харчування, що споживаються протягом дня, тижня або щомісяця, споживання алкоголю, види та кількість споживаних рослинних і тваринних жирів. Розрахунок споживання поживних речовин (калоражу, процентного вмісту вуглеводів, білків і жирів) проводився виходячи з кількості харчових одиниць, використовувалася стандартна харчова цінність індійських продуктів [22]. Потреба в калоріях була розрахована виходячи із загальної щоденної витрати енергії (на основі калькулятора Harris Benedict), помноженої на коефіцієнт 1,2 для пацієнтів, які ведуть малорухливий спосіб життя, і 1,357 для пацієнтів з легкою і помірною фізичною активністю [17].

Якість життя. Якість життя оцінювали тільки для пацієнтів когорти 1, використовуючи шкалу SF36 [4].

Статистичний аналіз

База даних була створена в Excel для Mac (версія 16.37, Річмонд, Вірджинія, США), а статистичний аналіз виконувався з використанням статистичного пакета SPSS (версія 23, SAS Institute, США). Поточні дані були виражені як медіана з міжквартильним розмахом (interquartile range — IQR). Дані за категоріями були виражені у відсотках. Нормальний розподіл поточних даних порівнювався з використанням t-критерію Стьюдента або однофакторного дисперсійного аналізу залежно від кількості груп. Ненормальний розподіл поточних даних аналізувався з використанням

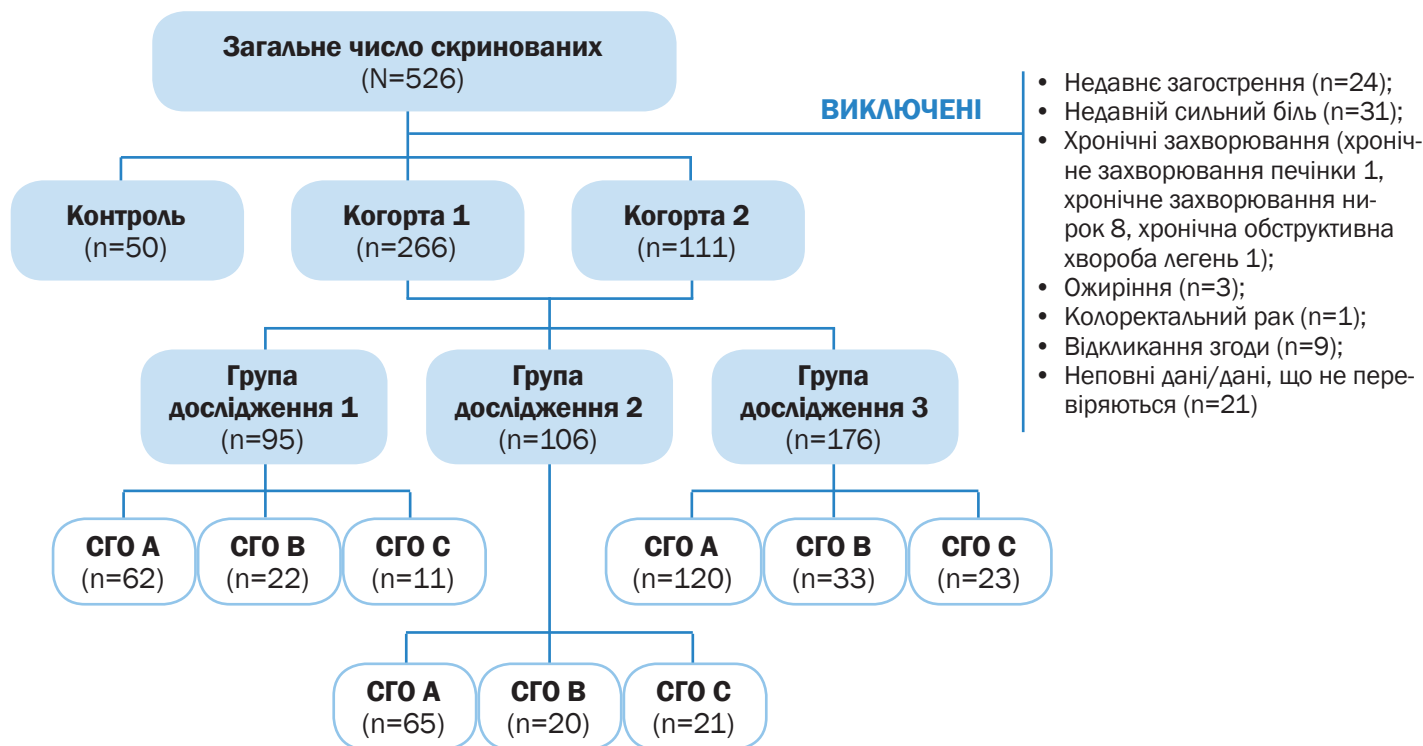


Рис. 1. Блок-схема, що показує критерії виключення та розподіл пацієнтів із досліджуваних груп та підгруп.

критерію U Mann — Whitney або критерію H Kruskal — Wallis залежно від кількості досліджуваних груп. Для категоріальних змінних в міру необхідності використовувалися критерії хі-квадрат або точний критерій Fischer. Покрокова логістична регресія використовувалася для виявлення незалежних асоціацій факторів ризику з мальнутрицією під час дослідження. Результати були виражені як відношення шансів (ВШ) із 95% довірчим інтервалом (ДІ). Скрипкові графіки для візуалізації міжгрупових відмінностей для поточних даних у цілому були згенеровані в пакеті ggplot2 для R Studio (версія 1, 1.3.1073) [24], а гістограми для відображення пропорцій з 95% ДІ були створені в Excel для Mac (версія 16.40).

Статистична значимість була встановлена на двосторонньому значенні p нижче від 0,05.

Результати

Характеристика пацієнтів. На рис. 1 показано розподіл пацієнтів по групах і підгрупах. Ми обстежили 526 осіб, 50 із яких були здоровими добровольцями групи контролю і 377 пацієнтів з ХП. Демографічні характеристики осіб, виключених з даної роботи, були подібними між групами дослідження і контролю.

Оскільки ми включали пацієнтів в два етапи, перед проведенням подальшого аналізу ми порівнювали клінічні характеристики обох досліджуваних груп пацієнтів. Як показано в таблиці 1, демографічні та клінічні характеристики, включаючи біль, наявність цукрового діабету, нутритивний статус, морфологічні особливості, такі як атрофія ПЗ, кальцифікати і каменеутворення, стриктура головної панкреатичної протоки і перенесені хірургічні втручання, можна було порівняти в обох групах. Подібному відсотку пацієнтів було потрібно хірургічне втручання,

найбільш часто — ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія з ударно-хвильовою терапією або без неї (199 (52,8%)), потім йде операція латеральної панкреатоеюностомії за Frey у 21 (5,6%), операція Whipple — у 5 (1,3%) і дистальна панкреатектомія зі спленектомією у 2 пацієнтів (0,5%). 289 (76,6%) пацієнтів були чоловічої статі, найбільш часта етіологія панкреатиту була ідіопатичною (280; 74,2%), алкогольною у 76 (20,1%), куріння — 10 пацієнтів (2,6%), поєднання впливу алкоголю і куріння як етіологічних чинників виявлено в 11 пацієнтів (2,9% випадків). Медіана (IQR) щоденного обсягу споживання алкоголю становила 150 (60–195) мл, у той час як медіана кількості сигарет, що були вкурені, становила 15 (10,4–15,3) пачко-років.

У цілому 95 пацієнтів (25,2%) регулярно приймали замісну ферментну терапію протягом не менше ніж 3 місяці (група А), 106 (28,1%) приймали замісну терапію, однак не дотримувалися режиму дозування (група В), а 176 (46,7%) не приймали замісну ферментну терапію протягом останніх 3 місяців (група С). Серед пацієнтів, які приймали замісну ферментну терапію (групи А і В разом), 160 (79,6%) пацієнтів отримували дозу 25 000 одиниць ліпази з кожним прийомом їжі, інші отримували 40 000 і 10 000 одиниць ліпази — 16 (7,9%) і 20 (9,9%) пацієнтів відповідно. Замісна ферментна терапія призначалася на підставі фекального еластазного тесту 66 пацієнтам (32,8%), в інших випадках — на підставі наявності стеатореї, і/або макроскопічних морфологічних змін ПЗ, і/або наявних ознак мальнутриції на тлі ХП. Причини відсутності комплаєнсу щодо прийому ЗТПФ включали обмеження щодо витрат і відсутність поліпшення щодо больового синдрому та інших особливостей.

Таблиця 1. Оцінка харчування пацієнтів досліджуваних груп (медіана, IQR)

Показник	Група А (n=95)	Група В (n=106)	Група С (n=176)	Значення Р
ІМТ (у кг/м ²)	20,4 (17,9–23,0)	20,1 (17,5–23,3)	20,5 (17,9–23,4)	0,83
TSF (у мм)	20,0 (16,0–23,3)	19,0 (15,0–24,0)	20,3 (16,4–23,3)	0,56
MAC (у см)	24,0 (21,6–26,0)	24,0 (21,5–27,0)	24,5 (22,0–27,0)	0,56
МAMC (у мм)	177,2 (156,5–197,2)	180,5 (153,6–209,0)	183,1 (158,2–207,2)	0,65
МAM (у см ²)	2499,9 (1951,2–3006,2)	2592,8 (1878,2–3479,5)	2668,1 (1973,2–3418,8)	0,65
Гемоглобін (у г%)	13,4 (11,6–14,3)	12,7 (11,6–13,7)	13,1 (11,3–14,4)	0,47
Альбумін сироватки крові (у мг%)	3,9 (3,7–4,3)	4,0 (3,6–4,3)	3,9 (3,4–4,3)	0,76
Преальбумін сироватки крові (у мг%)	24,5 (20,5–29,1)	23,0 (21,7–29,3)	25,7 (20,0–29,9)	0,88
Трансферин сироватки крові (у мг%)	266,0 (222,0–310,0)	250,0 (228,0–293,2)	240,0 (207,0–267,0)	0,03*
Вітамін D сироватки крові (у МО)	14,7 (8,9–22,9)	16,8 (9,9–27,8)	15,8 (10,0–22,5)	0,71
Вітамін В ₁₂ сироватки крові (у МО)	459,0 (244,7–586,7)	351,0 (226,0–593,0)	418,0 (241,2–625,5)	0,79
Кальцій сироватки крові (у мг%)	9,5 (9,0–9,7)	9,5 (9,3–9,8)	9,4 (9,0–9,7)	0,11

*Вказує на статистично значущі зв'язки.

Оскільки характеристики перебігу захворювання пацієнтів в обох групах були подібними, ми об'єднали дані обох когорт для того, щоб провести подальший аналіз. У таблиці 2 показано порівняння антропометричних параметрів і раціону харчування у пацієнтів з ХП і здорових добровольців із групи контролю. Було відмічено значне зниження ІМТ, показників TSF, MAC, MAMC, MAM серед пацієнтів з ХП. У цих пацієнтів також був значно знижений щоденний калораж.

Нутритивний статус і замісна ферментна терапія в досліджуваних групах пацієнтів. Усього 213 (56,6%) пацієнтів отримували замісну ферментну терапію (групи А і В), у той час як 130 пацієнтів (34,5%) мали мальнутрицію (ступеня В і С відповідно до СГО).

Серед пацієнтів з мальнутрицією (n=130) 76 (58,5%) пацієнтів продовжували отримувати замісну ферментну терапію. Як показано на рис. 2а, 56 (31,5%) пацієнтів, які не отримували замісну ферментну терапію протягом не менше ніж 3 місяці (група С), мали ознаки мальнутриції. Цікаво, що навіть 33 (34,7%) пацієнти групи А (які регулярно приймали замісну ферментну терапію протягом не менше ніж 3 місяці) мали ознаки мальнутриції, що було аналогічно пацієнтам групи В. Після цього ми оцінили розподіл пацієнтів на підставі отриманої замісної терапії на підгрупи відповідно до ступеня мальнутриції, тобто А, В і С відповідно до СГО. Як показано на рис. 2б, 32 (58,2%) пацієнти з тяжкою мальнутрицією (СГО С) приймали замісну ферментну терапію, 11 (20%) із них дотримувалися режиму лікування. Ці значення були аналогічні таким

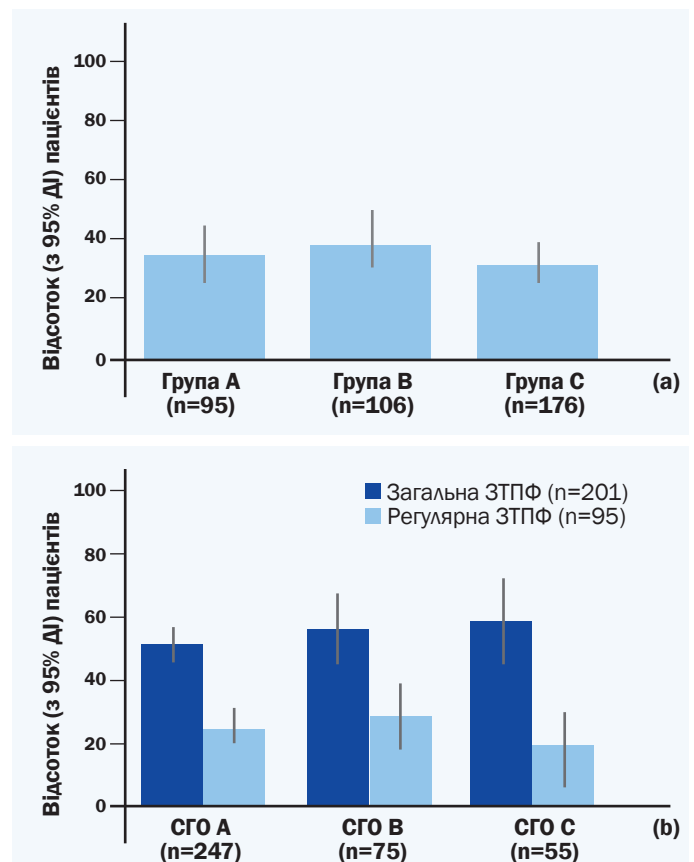


Рис. 2. (а) Діаграма, що показує відсоток пацієнтів (з 95% ДІ) з мальнутрицією в різних групах дослідження на основі моделей ЗТПФ, тобто групах А, В і С. (б) Гістограма, що показує відсоток пацієнтів (з 95% ДІ) в підгрупах мальнутриції, які регулярно або нерегулярно приймали ЗТПФ.

у пацієнтів, які отримували замісну ферментну терапію в підгрупах легкої (СГО А) і помірної (СГО В) мальнутриції.

Як показано в таблиці 3, прояви, пов'язані з мальнутрицією, включаючи утворення афт у роті, випадіння волосся, шкірні зміни, діарею, сонливість, порушення зору і біль у суглобах, були подібними в усіх трьох групах пацієнтів, що приймали замісну ферментну терапію.

На рис. 3 показані дані щодо зміни маси тіла після замісної ферментної терапії, які були аналогічними серед досліджуваних груп. Медіана зміни маси тіла 0,00 (–4,0–2,0) кг спостерігалася у пацієнтів, які дотримувалися рекомендацій із прийому замісної ферментної терапії (група А), –1,2 (–4,6–2,9) кг у пацієнтів, які не дотримувалися рекомендацій з прийому замісної ферментної терапії (група В), і 0,00 (–6,3–2,5) кг у пацієнтів, які не приймали замісну ферментну терапію (група С). При аналізі нутритивного статусу досліджуваних пацієнтів не було виявлено відмінностей у показниках ІМТ, TSF, MAC, МАМС, МАМ, рівня гемоглобіну, сироваткових маркерів харчування, альбуміну, преальбуміну, вітаміну D, вітаміну B₁₂, кальцію в групах пацієнтів А, В і С, які отримували замісну ферментну терапію (табл. 1). З іншого боку, всі ці параметри, за винятком сироваткового кальцію і вітаміну B₁₂, мали значні відмінності серед підгруп мальнутриції А, В і С відповідно до СГО (табл. 2).

Споживання поживних речовин у різних групах дослідження. При порівнянні статусу

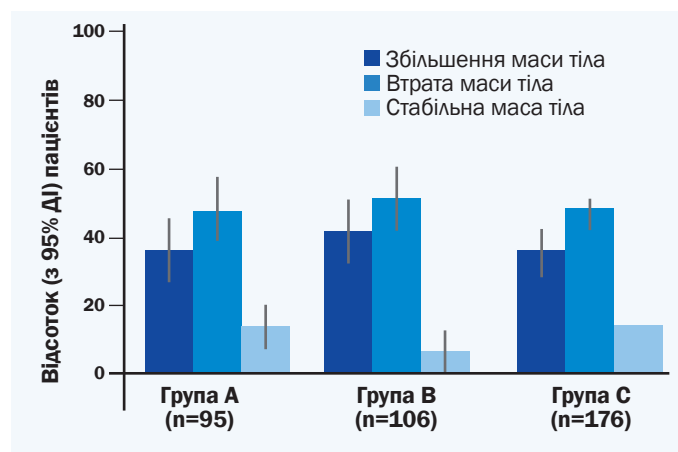


Рис. 3. Столпчасті діаграми, що відображають статус зміни маси тіла (з 95% ДІ) у різних групах дослідження на основі моделей ЗТПФ, тобто в групах А, В і С.

харчування серед груп дослідження і в підгрупах ми оцінювали споживання їжі пацієнтами щодо ЗТПФ і статусу харчування. Щоденне споживання калорій і дефіцит калорій були однаковими у пацієнтів, які приймали ЗТПФ як відповідно, так і не відповідно до вимог (рис. 4а, b, d, e). З іншого боку, пацієнти з мальнутрицією споживали значно менше енергії (рис. 4с) і мали більш високий дефіцит калорій (рис. 4f) порівняно з пацієнтами без мальнутриції. Так само добове споживання білків (рис. 4g, h), вуглеводів (рис. 4j, k) і жирів (рис. 4m, n) було однаковим у пацієнтів з різним статусом ЗТПФ, а також

Таблиця 2. Оцінка харчування пацієнтів за категоріями СГО (медіана, IQR)

Показник	СГО А (n=247)	СГО В (n=75)	СГО С (n=55)	Значення Р
ІМТ (у кг/м ²)	21,5 (19,6–24,2)	18,9 (17,1–21,3)	16,8 (14,8–17,9)	<0,0001*
TSF (у мм)	22,6 (20,0–25,0)	16,3 (14,3–18,3)	13,4 (12,3–14,3)	<0,0001*
MAC (у см)	25,5 (23,0–28,0)	23,0 (20,0–25,0)	21,5 (19,0–23,0)	<0,0001*
МАМС (у мм)	184,5 (160,1–215,8)	175,1 (153,9–202,9)	170,6 (145,9–186,6)	0,003*
МАМ (у см ²)	2709,6 (2040,6–3537,9)	2441,3 (1887,3–3277,7)	2317,7 (1694,7–2772,7)	0,03*
Гемоглобін (у г%)	13,3 (11,6–14,6)	12,7 (11,3–13,6)	12,4 (10,9–13,7)	0,03*
Альбумін сироватки крові (у мг%)	4,1 (3,8–4,4)	3,8 (2,8–4,1)	3,5 (2,7–3,9)	<0,0001*
Преальбумін сироватки крові (у мг%)	25,4 (22,0–29,9)	25,7 (21,2–30,7)	21,8 (17,6–25,5)	0,006*
Трансферин сироватки крові (у мг%)	250,0 (216,0–290,0)	265,0 (225,7–309,3)	222,5 (167,5–254,5)	0,003*
Вітамін D сироватки крові (у МО)	14,5 (9,2–21,8)	16,9 (9,6–25,3)	22,9 (10,6–29,8)	0,04*
Вітамін B ₁₂ сироватки крові (у МО)	385,5 (216,7–565,2)	477,0 (260,0–858,0)	459,5 (248,2–862,7)	0,09
Кальцій сироватки крові (у мг%)	9,4 (9,1–9,7)	9,3 (8,9–9,7)	9,3 (8,9–9,8)	0,55

*Вказує на статистично значущі зв'язки.

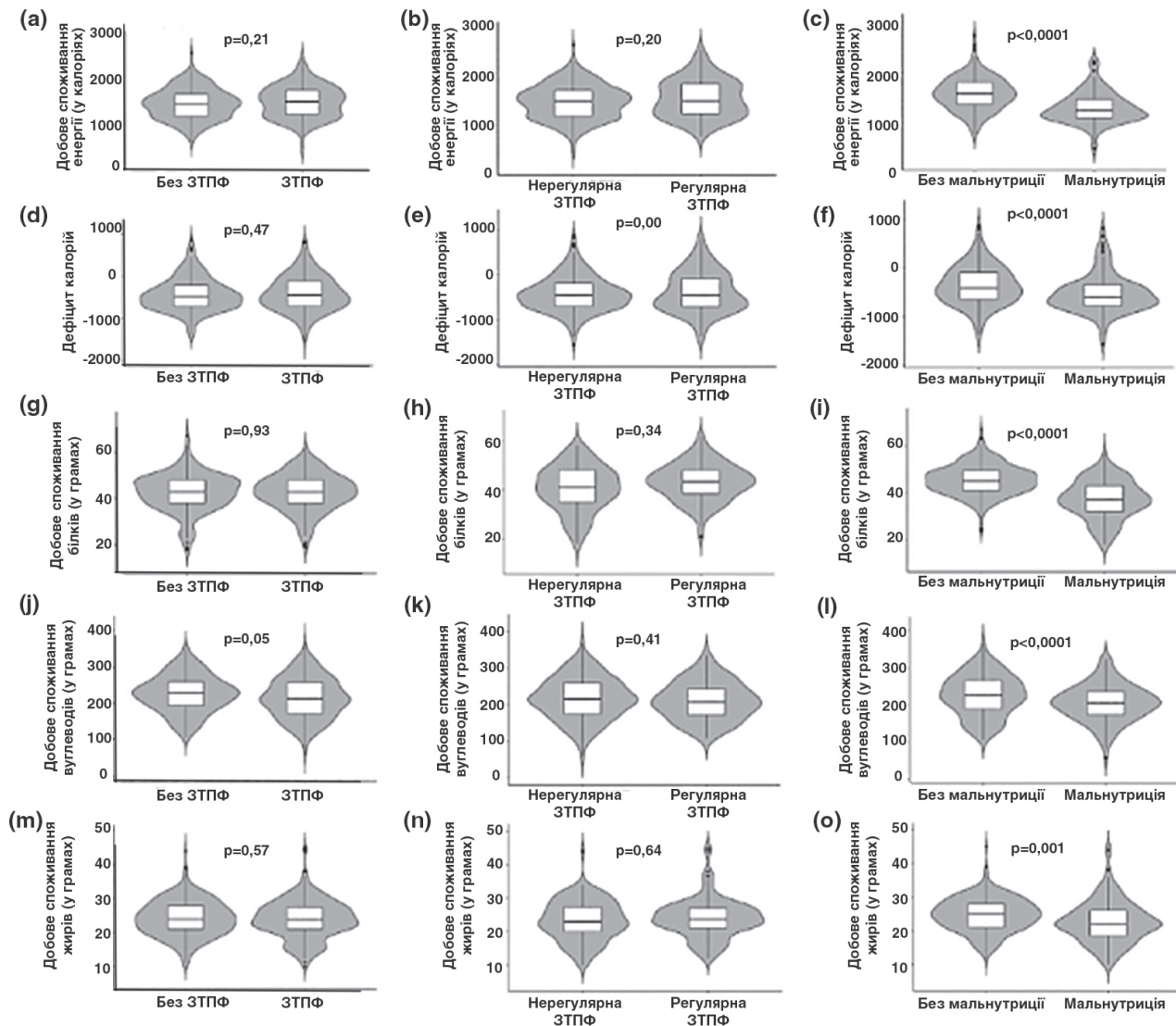


Рис. 4. Скрипкові графіки, що показують розходження в дефіциті калорій, добовому споживанні калорій, білків, вуглеводів і жирів між пацієнтами із ЗТПФ і без неї (a, d, g, j, m), між пацієнтами, які регулярно і нерегулярно приймали ЗТПФ (b, e, h, k, n), а також між пацієнтами з мальнутрицією і без неї (c, f, i, l, o). Значення $p<0,05$ вказує на статистичну значущість.

було значно нижчим у пацієнтів з мальнутрицією (рис. 4i, l, o).

Якість життя описано в «Додаткових результатах».

Незалежні фактори ризику, пов'язані з мальнутрицією. Нарешті, ми оцінили зв'язок вживання психоактивних речовин і режиму харчування (вегетаріанське/невегетаріанське), калорійності (нормальна/низька), абдомінального болю, зовнішньосекреторної недостатності ПЗ (стеаторея), цукрового діабету і статусу зовнішньосекреторної недостатності при мальнутриції. Як показано в таблиці 3, споживання алкоголю (ВШ (95% ДІ) 1,86 (1,11–3,12); $p=0,02$) і низький калораж (ВШ (95% ДІ) 2,07 (1,34–3,22); $p=0,001$) були незалежними чинниками ризику, пов'язаними з мальнутрицією. З іншого боку, не було виявлено зв'язку між прийомом ЗТПФ і розвитком мальнутриції.

Обговорення

У цьому дослідженні ми показали, що: а) мальнутриція зберігається майже у третини пацієнтів з ХП,

Таблиця 3. Покрокова логістична регресія для факторів ризику мальнутриції після ЗТПФ

Показники ризику	ВШ (95% ДІ)	Значення Р
Споживання алкоголю	1,86 (1,11–3,12)	0,02*
Куріння сигарет	2,63 (0,89–7,76)	0,08
Вегетаріанська дієта	1,19 (0,69–2,07)	0,57
Низьке споживання калорій	2,07 (1,34–3,22)	0,001*
Рецидивні болі в животі	1,56 (0,92–2,62)	0,09
Стеаторея	1,24 (0,67–2,29)	0,52
Цукровий діабет	0,99 (0,65–1,51)	1,00
Застосування ЗТПФ	1,13 (0,73–1,73)	0,59

*Вказує на статистично значущі зв'язки.

які отримують ЗТПФ, що відповідає показнику у пацієнтів, які припинили лікування; б) основною причиною збереження мальнутриції, незважаючи на прийом ЗТПФ, є недостатній щоденний калораж. Ці дані підтверджують важливість ретельного підбору лікувального харчування та моніторингу пацієнтів, які отримують ЗТПФ, що часто упускається в реальній клінічній практиці.

Переваги ЗТПФ для лікування ХП, муковісцидозу, стану після хірургічних втручань на ПЗ і злоякісних новоутворень ПЗ. Деякі з досліджень були проведені з щоденним споживанням 100 г жирів, і основні критерії ефективності були так чи інакше пов'язані з впливом на КАЖ, КАА і об'ємом випорожнень [9, 23, 28, 32]. У реальній практиці пацієнти зазвичай не споживають велику кількість жиру, особливо на тлі явищ ХП. У дослідженні за участю понад 2000 пацієнтів було показано, що стеаторея через 1, 5, 10 і 20 років у пацієнтів з ХП становила 4,27% (95% ДІ: 3,42–5,34%), 12,53% (95% ДІ: 10,74–14,59%), 20,44% (95% ДІ: 17,37–23,98%) і 30,82% (95% ДІ: 20,20–45,21%) відповідно [19]. Це означає, що більшість пацієнтів можуть не мати явної стеатореї, незважаючи на серйозні необоротні морфологічні зміни ПЗ. Також відомо, що стеаторея проявляється тільки після зниження екскреції ліпази до <10% [11]. Таким чином, ЗНПЗ при ХП розвивається поступово і може проявлятися субклінічно або іншим чином, крім стеатореї.

З біохімічного погляду, достатнє вживання нутрієнтів є обов'язковим для досягнення оптимальної ефективності замісної терапії, тому що відповідний субстрат піддається впливу відповідних травних ферментів. На жаль, більшість досліджень, включаючи РКД, у яких оцінюється ефективність ЗТПФ, не містять вичерпних даних про оцінку харчування і споживання поживних речовин. Отже, дані щодо ефективності з багатьох досліджень не обов'язково можуть бути перенесені на клінічне поліпшення нутритивного статусу і, отже, можуть не мати відношення до повсякденної реальної клінічної практики. Навпаки, у недавньому РКД у пацієнтів, які перенесли панкреатодуоденектомію, не спостерігалось збільшення маси тіла при використанні ЗТПФ [18]. Аналогічні результати щодо ІМТ спостерігалися в іншому РКД за участю пацієнтів з неоперабельним раком ПЗ [25]. Більше того, є також опитування, у яких повідомляється про недостатнє лікування пацієнтів із додаванням ЗТПФ і необізнаність лікарів про її застосування [2, 26].

Виходячи з вищевикладеного, ми провели це дослідження, у якому всебічно оцінили нутритивний статус пацієнтів із різними схемами ЗТПФ і зв'язок із харчуванням і споживанням поживних речовин

пацієнтами. Наші цифри говорять про важливість харчування для пацієнтів, які отримують і не отримують ЗТПФ. Незважаючи на те, що ефективність ЗТПФ при ЗНПЗ незаперечна, у реальній практиці абсолютні показання для ЗТПФ неясні за відсутності явної стеатореї і легкодоступних тестів з оцінки функції ПЗ. Навіть у доступних ферментних препаратів є свої обмеження. Отже, деяким пацієнтам з ХП ЗТПФ призначають на підставі клінічних та біохімічних змін, пов'язаних із дієтичними особливостями харчування, морфологічних змін або просто діагнозу ХП [9]. Можливо, деяким із цих пацієнтів вдалося б поліпшити нутритивний статус тільки після ретельного консультування з питань харчування і адекватних харчових добавок, заснованого на всебічній оцінці. Декілька факторів, включаючи біль, що не купірується, хронічне запалення, втрату апетиту, боязнь повноцінної їжі і рекомендації лікаря щодо дієти з обмеженням жирів, можуть бути причиною недостатнього споживання поживних речовин і, отже, мальнутриції. Таким чином, за цих обставин призначення навіть високих доз ЗТПФ навряд чи поліпшить нутритивний статус, тому що призначені ферменти не мають точки прикладання у вигляді оптимальної кількості субстрату. Більше того, деякі нутритивні компоненти, такі як вітаміни B₁–B₅, фолієва кислота, вітамін С, йод і мідь, не потребують ферментів ПЗ для травлення. А такі мікронутрієнти, як вітаміни Е, А, С, преальбумін, трансферин, ретинол-зв'язуючий білок, селен і цинк, призначають як антиоксидантний захист при окиснювальному стресі, що пов'язаний з патогенезом ХП навіть за відсутності явної ЗНПЗ [3, 27]. Отже, якщо пацієнти не споживають ці поживні елементи або не отримують добавок, у них, як і раніше, спостерігатиметься дефіцит поживних речовин, незважаючи на дотримання оптимальних доз ЗТПФ.

Дозування і обмеження описані в «Додатковому обговоренні».

На закінчення, мальнутриція може зберігатися навіть після оптимальної ЗТПФ при ХП і незалежно пов'язана з неоптимальним споживанням поживних речовин. Незважаючи на те, що ЗТПФ ефективна при ЗНПЗ, обов'язковою є комплексна оцінка харчування, індивідуальне консультування з харчування та терапії разом із ЗТПФ і ХП у цілому.

Додаток А. Додаткові дані

Додаткові дані, що відносяться до цієї статті, можна знайти в Інтернеті за адресою <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.11.027>

*Переклад канд. мед. наук Л. А. Ярошенко
Редагування проф. Н. Б. Губергриц*

Література:

1. American Diabetes Association. (2) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes. Care*. 2015. Vol. 38, Suppl. S. 8–16.
2. Barkin J. A., Westermann A., Hoos W., et al. Frequency of appropriate use of pancreatic enzyme replacement therapy and symptomatic response in pancreatic cancer patients. *Pancreas*. 2019. Vol. 48. P. 780–786.
3. Bhardwaj P., Garg P. K., Maulik S. K., et al. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2009. Vol. 136. P. 149–159. e2.
4. Brazier J. E., Harper R., Jones N. M., et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ*. 1992. Vol. 305, No 6846. P. 160–164.
5. Carroll R. J., Freedman L. S., Hartman A. M. Use of semiquantitative food frequency questionnaires to estimate the distribution of usual intake. *Am. J. Epidemiol.* 1996. Vol. 143. P. 392–404.
6. Catalano M. F., Sahai A., Levy M., et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest. Endosc.* 2009. Vol. 69. P. 1251–1261.
7. Conwell D. L., Lee L. S., Yadav D., et al. American pancreatic association practice guidelines in chronic pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas*. 2014. Vol. 43. P. 1143–1162.
8. Cote G. A., Yadav D., Slivka A., et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 9. P. 266–273.
9. de la Iglesia-Garcia D., Huang W., Szatmary P., et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017. Vol. 66. P. 1354–1355.
10. Detsky A. S., McLaughlin J. R., Baker J. P., et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN — J. Parenter. Enter. Nutr.* 1987. Vol. 11. P. 8–13.
11. DiMagno E. P., Go V. L., Summerskill W. H. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N. Engl. J. Med.* 1973. Vol. 288. P. 813–815.
12. Dominguez-Munoz J. E. Pancreatic enzyme replacement therapy: exocrine pancreatic insufficiency after gastrointestinal surgery. *HPB*. 2009. Vol. 11. P. 3–6.
13. Duggan S. N., Smyth N. D., Murphy A., et al. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 2014. Vol. 12. P. 219–228.
14. Gullo L., Tassoni U., Mazzoni G., et al. Increased prevalence of aortic calcification in chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 1996. Vol. 91. P. 759–761.
15. Halgreen H., Pedersen N. T., Worning H. Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 1986. Vol. 21. P. 104–108.
16. Halm U., Loser C., Lohr M., et al. A double-blind, randomized, multicentre, crossover study to prove equivalence of pancreatin minimicrospheres versus microspheres in exocrine pancreatic insufficiency. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999. Vol. 13. P. 951–957.
17. Harris-Benedict Calculator (Total Daily Energy Expenditure). Last updated: Mar 19, 2021. URL: <https://www.omnicalculator.com/health/bmr-harris-benedict-equation>.
18. Kim H., Yoon Y.-S., Han Y., et al. Effects of pancreatic enzyme replacement therapy on body weight and nutritional assessments after pancreatoduodenectomy in a randomized trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 2020. Vol. 18. P. 926–934. e4.
19. Li B.-R., Pan J., Du T.-T., et al. Risk factors for steatorrhea in chronic pancreatitis: a cohort of 2,153 patients. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 21381.
20. Lieb J. G., Draganov P. V. Pancreatic function testing: here to stay for the 21st century. *World. J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14. P. 3149–3158.
21. Martinez-Monee E., Stigliano S., Hedstrom A., et al. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatol. Off. J. Int. Assoc. Pancreatol. IAP. AI.* 2016. Vol. 16. P. 988–994.
22. National Institute of Nutrition (India). Nutritive value of Indian foods. National Institute of Nutrition, Indian Council of Medical Research, 1978. 2009 p.
23. Ramesh H., Reddy N., Bhatia S., et al. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2013. Vol. 13. P. 133–139.
24. RStudio Team. RStudio: integrated development for R. RStudio, PBC, Boston, MA. 2020. URL: <http://www.rstudio.com/>.
25. Saito T., Nakai Y., Isayama H., et al. A multicenter open-label randomized controlled trial of pancreatic enzyme replacement therapy in unresectable pancreatic cancer. *Pancreas*. 2018. Vol. 47. P. 800–806.
26. Sikkens E. C. M., Cahen D. L., van Eijck C., et al. The daily practice of pancreatic enzyme replacement therapy after pancreatic surgery: a northern European survey: enzyme replacement after surgery. *J. Gastrointest. Surg. Off. J. Soc. Surg. Aliment. Tract.* 2012. Vol. 16. P. 1487–1492.
27. Siriwardena A. K., Mason J. M., Sheen A. J., et al. Antioxidant therapy does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis: the ANTICIPATE study. *Gastroenterology*. 2012. Vol. 143. P. 655–663. e1.
28. Thorat V., Reddy N., Bhatia S., et al. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis—a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 36. P. 426–436.
29. Toskes P. P., Secci A., Thieroff-Ekerdt R., ZENPEP Study Group. Efficacy of a novel pancreatic enzyme product, EUR-1008 (Zenpep), in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2011. Vol. 40. P. 376–382.
30. Vanga R. R., Tansel A., Sidiq S., et al. Diagnostic performance of measurement of fecal elastase-1 in

detection of exocrine pancreatic insufficiency: systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 2018. Vol. 16. P. 1220–1228. e4.

31. Vecht J., Symersky T., Lamers C. B. H. W., et al. Efficacy of lower than standard doses of pancreatic enzyme supplementation therapy during acid inhibition in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *J. Clin. Gastroenterol.* 2006. Vol. 40. P. 721–725.

УДК: 616.37-002.2-085.355-06 : 616.393-008.64]-037(100)

doi: 10.33149/vkp.2021.03.04

UA Мальнутриція на тлі замісної ферментної терапії у хворих на хронічний панкреатит: фактори ризику у реальній світовій практиці

M. Arutla¹, S. Sarkar², M. Unnisa², P. Sarkar², M. A. Raj¹, M. R. Mrudula¹, G. Deepika³, S. Pasham⁴, A. Jakkampudi², A. Prasanna², D. N. Reddy⁵, R. Talukdar^{2,5}

¹Відділення клінічного харчування, Азіатський інститут гастроентерології, Хайдарабад, Індія

²Лабораторія Wellcome DBT, Інститут фундаментальних і трансляційних досліджень, Азіатський фонд охорони здоров'я, Азіатський інститут гастроентерології, Хайдарабад, Індія

³Відділення біохімії, Азіатський інститут гастроентерології, Хайдарабад, Індія

⁴Лікарня імені Гатрі Роберта Пакера, Пенсильванія, США

⁵Відділення медичної гастроентерології, Азіатський інститут гастроентерології, Хайдарабад, Індія

Стаття опублікована у журналі *Pancreatology*. 2021. Vol. 21. P. 34–41

Ключові слова: хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, замісна терапія панкреатичними ферментами, харчування, мальнутриція

Вступ. Рандомізовані клінічні дослідження, які показали поліпшення коефіцієнта абсорбції жиру при замісній терапії панкреатичними ферментами (ЗТПФ), рідко оцінювали вплив на загальний статус харчування.

Мета. У даному дослідженні ми оцінили фактори, відповідальні за збереження мальнутриції на тлі ЗТПФ.

Методи. До цього перехресного обсерваційного дослідження були включені пацієнти відповідно до заздалегідь визначених критеріїв включення. Пацієнти були поділені на тих, хто отримував ЗТПФ регулярно (група А), нерегулярно (група В), і тих, хто не отримував (група С) її протягом не менше 3 місяців. Була проведена оцінка антропометричних показників, нутритивної підтримки і раціону харчування. Мальабсорбція визначалася за допомогою шкали суб'єктивної глобальної оцінки. Взаємозв'язок між замісною

32. Whitcomb D. C., Lehman G. A., Vasileva G., et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: a double-blind randomized trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. P. 2276–2286.

33. Yadav D., Timmons L., Benson J. T., et al. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 106. P. 2192–2199.

ферментною терапією, харчовим раціоном і нутритивним статусом оцінювався з використанням стандартних статистичних методів. Для виявлення факторів, пов'язаних зі збереженням мальнутриції на тлі ЗТПФ, використовувалася логістична регресія.

Результати. До дослідження було включено 377 пацієнтів з хронічним панкреатитом і 50 пацієнтів контрольної групи. 95 (25,2%) пацієнтів з хронічним панкреатитом були включені до групи А, 106 (28,1%) — до групи В і 176 (46,7%) — до групи С. 130 (34,5%) пацієнтів мали мальнутрицію, з яких 76 (58,5%) отримували ЗТПФ. Не було виявлено відмінностей клінічних та біохімічних показників, пов'язаних з дієтичними особливостями харчування, між групами А, В і С. Дефіцит калорій і щоденне споживання калорій, вміст білків, вуглеводів і жирів не відрізнялися між учасниками, які отримували і не отримували ЗТПФ, але були значно нижче у осіб з мальнутрицією. Логістична регресія продемонструвала недостатнє споживання їжі як незалежний фактор ризику збереження мальнутриції.

Висновок. Незважаючи на те, що ЗТПФ ефективна при панкреатичній недостатності, повна нутритивна підтримка, індивідуальні консультації з харчування і тривалості терапії хворих з екзокринною недостатністю підшлункової залози є обов'язковими.

УДК: 616.37-002.2-085.355-06 : 616.393-008.64]-037(100)

doi: 10.33149/vkp.2021.03.04

RU Мальнутриция на фоне заместительной ферментной терапии у больных с хроническим панкреатитом: факторы риска в реальной мировой практике

M. Arutla¹, S. Sarkar², M. Unnisa², P. Sarkar², M. A. Raj¹, M. R. Mrudula¹, G. Deepika³, S. Pasham⁴, A. Jakkampudi², A. Prasanna², D. N. Reddy⁵, R. Talukdar^{2,5}

¹Отделение клинического питания, Азиатский институт гастроэнтерологии, Хайдарабад, Индия

²Лаборатория Wellcome DBT, Институт фундаментальных и трансляционных исследований, Азиатский фонд здравоохранения, Азиатский институт гастроэнтерологии, Хайдарабад, Индия

³Отделение биохимии, Азиатский институт гастроэнтерологии, Хайдарабад, Индия

⁴Больница имени Гатри Роберта Пакера, Пенсильвания, США

⁵Отделение медицинской гастроэнтерологии, Азиатский институт гастроэнтерологии, Хайдарабад, Индия

Статья опубликована в журнале *Pancreatology*. 2021. Vol. 21. P. 34–41

Ключевые слова: хронический панкреатит, внешне-секреторная недостаточность поджелудочной железы, заместительная терапия панкреатическими ферментами, питание, мальнотриция

Введение. Рандомизированные клинические исследования, которые показали улучшение коэффициента абсорбции жира при заместительной терапии панкреатическими ферментами (ЗТПФ), редко оценивали влияние на общий статус питания.

Цель. В данном исследовании мы оценили факторы, ответственные за сохранение мальнотриции на фоне ЗТПФ.

Методы. В данное перекрестное обсервационное исследование были включены пациенты в соответствии с заранее определенными критериями включения. Пациенты были разделены на тех, кто принимал ЗТПФ регулярно (группа А), нерегулярно (группа В), и тех, кто не принимал (группа С) ее в течение не менее 3 месяцев. Была проведена оценка антропометрических показателей, нутритивной поддержки и рациона питания. Мальабсорбция определялась с помощью шкалы субъективной глобальной оценки. Взаимосвязь между заместительной ферментной терапией, пищевым рационом и нутритивным статусом оценивалась с использованием стандартных статистических методов. Для выявления факторов, связанных с сохранением мальнотриции на фоне ЗТПФ, использовалась логистическая регрессия.

Результаты. В исследование было включено 377 пациентов с хроническим панкреатитом и 50 пациентов контрольной группы. 95 (25,2%) пациентов с хроническим панкреатитом были включены в группу А, 106 (28,1%) — в группу В и 176 (46,7%) — в группу С. 130 (34,5%) пациентов имели мальнотрицию, из которых 76 (58,5%) принимали ЗТПФ. Не было выявлено различий клинических и биохимических показателей, связанных с диетическими особенностями питания, между группами А, В и С. Дефицит калорий и ежедневное потребление калорий, содержание белков, углеводов и жиров не различались между участниками, получавшими ЗТПФ и нет, но были значительно ниже у лиц с мальнотрицией. Логистическая регрессия продемонстрировала недостаточное потребление пищи как независимый фактор риска сохранения мальнотриции.

Несмотря на то, что ЗТПФ эффективна при панкреатической недостаточности, полная нутритивная поддержка, индивидуальное консультирование по питанию и продолжительности терапии больных с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы являются обязательными.

EN

Malnutrition after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: risk factors in real world practice

M. Arutla¹, S. Sarkar², M. Unnisa², P. Sarkar², M. A. Raj¹, M. R. Mrudula¹, G. Deepika³, S. Pasham⁴, A. Jakkampudi², A. Prasanna², D. N. Reddy⁵, R. Talukdar^{2,5}

¹Dept. of Clinical Nutrition, Asian Institute of Gastroenterology, Hyderabad, India

²Wellcome DBT Labs., Institute of Basic and Translational Research, Asian Healthcare Foundation, Asian Institute of Gastroenterology, Hyderabad, India

³Dept. of Biochemistry, Asian Institute of Gastroenterology, Hyderabad, India

⁴Guthrie Robert Packer Hospital, Pennsylvania, USA

⁵Dept. of Medical Gastroenterology, Asian Institute of Gastroenterology, Hyderabad, India

Pancreatology. 2021. Vol. 21. P. 34–41

Key words: chronic pancreatitis, pancreatic exocrine insufficiency, pancreatic enzyme replacement therapy, nutrition, malnutrition

Background. Randomized controlled trials that have shown improvement in coefficient of fat absorption with pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) have seldom evaluated the impact on overall nutritional status.

Objective. In this study we evaluated factors responsible for persistence of malnutrition after PERT.

Methods. In this cross-sectional observational study, patients were enrolled based on predefined enrolment criteria. Patients were divided into those taking PERT regularly (Group A), irregularly (Group B) and not taking (Group C) for at least 3 months. Comprehensive evaluation of anthropometric measurements, nutritional assessment and dietary intake was performed. Malnutrition was measured using the Subjective Global Assessment tool. Relationship between PERT status, dietary intake and nutritional status were evaluated using standard statistical methods. Logistic regression was performed to identify factors associated with persistence of malnutrition after PERT.

Results. 377 patients with CP and 50 controls were included. 95 (25.2%) patients with CP were in Group A, 106 (28.1%) in Group B and 176 (46.7%) in Group C. 130 (34.5%) patients were malnourished, of which 76 (58.5%) were continuing PERT. There were no differences in clinical and biochemical nutritional markers between Groups A, B, and C. Calorie deficit and daily intake of calorie, protein, carbohydrates and fats were not different between those with and without PERT, but was significantly less in those with malnutrition. Logistic regression demonstrated inadequate dietary intake as independent risk factor for persistence of malnutrition.

Conclusion. Even though PERT is effective in pancreatic exocrine insufficiency, comprehensive nutritional assessment, personalized nutritional counselling and therapy along with PERT is mandatory.