

# Практический подход к заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы

**В.В. Чернявский**

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

В статье приведены данные исследования сравнительной эффективности ферментных препаратов в разных формах выпуска, а также отдаленные результаты лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ) у больных с хроническим панкреатитом. Для объективизации данных ВНПЖ использовал  $^{13}\text{C}$ -смешанный триглицеридный дыхательный тест (ТДТ) и исследование фекальной эластазы-1. Показано, что препараты в форме минимикросфер более эффективны по сравнению с таблетированными формами. ТДТ более чувствителен в диагностике легкой степени ВНПЖ. Отдаленные результаты свидетельствуют о возможности частичного восстановления собственной функции поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, диагностика,  $^{13}\text{C}$ -смешанный триглицеридный дыхательный тест, лечение, заместительная ферментная терапия.

За последние десятилетия во многих странах мира наблюдается четкая тенденция роста распространенности хронического панкреатита (ХП) и других заболеваний поджелудочной железы (ПЖ), а также других состояний, таких, как целиакия, сахарный диабет, метаболический синдром, которые сопровождаются нарушением внешнесекреторной функции ПЖ. Ежегодно подобные состояния возникают более чем у 100 тысяч человек [1]. Поэтому вопрос медикаментозной коррекции внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ) остается актуальным для практикующих врачей. В то время, как от правильного подбора препарата зависит успех коррекции процессов маль-ассимиляции у каждого отдельного пациента, сам подбор препаратов для проведения заместительной ферментной терапии является не вполне определенным. Большинство препаратов назначают произвольно, без надлежащего объективного контроля подбора дозы, режима и кратности приема. С одной стороны, это можно было бы объяснить недостаточной диагностической точностью, а точнее, полным отсутствием диагностической значимости в плане определения ВНПЖ рутинными лабораторными методами диагностики, которые используют в Украине (копрограмма, амилаза крови, диастаза мочи и т.п.). С другой стороны, на фармацевтическом рынке присутствует огромное количество ферментных препаратов (ФП) с разной терапевтической эффективностью, назначение которых зависит в большинстве случаев от личного предпочтения врача. Существуют вопросы в отношении сравнительной эффективности таблетированных ферментных препаратов (ТФП) и ферментов, выпущенных в форме минимикросфер (МФП). Последние считаются более эффективными в плане коррекции ВНПЖ [3, 6]. Кроме того, очень сложно создать ФП, «идеальный» с точки зрения количественного содержания основных групп ферментов (амилазы, протеазы, липазы) и в связи с тем, что ферменты склонны терять свою ак-

тивность со временем, поэтому сроки хранения их чрезвычайно важны [6]. Дозирование для каждого отдельного пациента в большей части случаев должно быть максимально индивидуализированным, что превращает процесс подбора дозы в кропотливый и нелегкий труд. Облегчению его может содействовать использование точных объективных методов, которые позволяли бы определить степень нарушения внешнесекреторной функции ПЖ, оценивать эффективность подбора дозы и отслеживать динамику восстановления собственной функции ПЖ в тех случаях, где это возможно. В связи с этим нами было проведено исследование, целью которого было: сравнить клиническую эффективность использования сопоставимых доз ТФП и МФП с использованием  $^{13}\text{C}$ -смешанного триглицеридного дыхательного теста (ТДТ), а также оценить отдаленные результаты влияния ферментной терапии на функцию ПЖ и нутритивный статус больных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поскольку ТДТ является высокоспецифичным для определения липазной недостаточности ПЖ и не зависит от этиологии повреждения функционально активной паренхимы органа, то для исследования была отобрана группа пациентов с ХП, сопровождающимся ВНПЖ, наличие которой подтверждалось данными исследования эластазы-1 в фекалиях (ФЭ-1) и данными ТДТ [2, 4, 5]. В этом контексте нами были обследованы 105 больных (73 мужчины, 32 женщины в возрасте 19–75 лет) с ХП, сопровождающимся ВНПЖ. Также были обследованы 30 больных с клиническими и инструментальными признаками ХП, но с нормальными показателями ФЭ-1. Диагноз ХП устанавливали на основании анамнеза, клинической картины, данных копрологического исследования (наличие стеатореи, креатореи и амилореи), данных инструментальных методов: УЗИ – у всех лиц, у части больных – с помощью компьютерной томографии (30 больных) и магнитно-резонансной томографии (МРТ органов брюшной полости с внутривенным усилением) (65 человек), эндоскопической ретроградной холецистопанкреатографии (10 больных). Всем больным выполняли ТДТ [1, 5]. Анализ дыхательных проб проводили на инфракрасном спектрокопе IRIS «Wagner Analysen Technik». Учитывали следующие показатели: кумулятивную дозу выделенного  $^{13}\text{CO}_2$  (КД) за 6-часовой период. Распределение пациентов на группы представлены в табл. 1.

На первом этапе исследования было проведено сравнение эффективности ТФП и МФП.

С этой целью 30 больных с ХП и ВНПЖ были рандомизированы на 3 сопоставимые по основным показателям группы. Пациенты первой группы (А) в начале тестового завтрака при проведении ТДТ принимали 40 000 ЕД таблетированного ферментного препарата (2 таблетки пангрол 20 000), второй группы (Б) – 40 000 (панзинорм-форте

Таблица 1

Показатели ТДТ и ФЭ у больных с ХП с ВНПЖ разной степени тяжести в сравнении с контролем

Группа	Степень тяжести ВНПЖ	ФЭ-1, мкг/г, М±m	КД (360 мин), %, М±m
Группа 1 (n=30)	Условно отсутствует	232,7±11,0*	24,2±4,2**
Группа 2 (n=30)	Легкая	170,0±10,1*	19,9±2,8**
Группа 3 (n=50)	Средняя	81,2±7,5*	11,2±2,1**
Группа 4 (n=25)	Тяжелая	40,3±3,1*	5,1±1,1**
Контроль (n=30)	Отсутствует	390,1±30,2	42,0±7,8

Примечания: \* – разница достоверна (p<0,05) для данных ФЭ между собой и в сравнении с контролем;  
\*\* – разница достоверна (p<0,05) для результатов ТДТ, между собой и в сравнении с контролем.

Таблица 2

Данные суммарной концентрации <sup>13</sup>СО<sub>2</sub> на 360 мин по данным ТДТ в исследуемых группах

Группы	Без ФП, КД, М±m, %	На фоне ФП, КД, М±m, %	Отличие результатов без ФП и на фоне ФП, p
Группа А	16,2±3,1	20,3±2,8	0,174
Группа Б	14,9±3,3	21,5±2,8	0,158
Группа В	15,4±3,2	34,7±2,7*	0,0391

Примечания: \* – достоверное отличие, в сравнении с результатами до лечения, p<0,01.

20 000, 2 таблетки), третьей группы (В) – ФП в форме минимикросфер в кишечнорастворимой капсуле 40 000 ЕД (креон 40 000, 1 капсула, или креон 10 000, 4 капсулы). Две первые группы, в которых ФП отличался лишь производителем, были выбраны именно для оценки влияния этого фактора на результат лечения. Достоверность разницы данных при повторных измерениях оценивали с помощью метода Уилкоксона. Достоверность разницы данных при сравнении разных групп оценивали методом Манна–Уитни.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Данные ТДТ (КД на 360 мин исследования), проведенных до лечения и на фоне приема ФП в группах, приведены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, прием ФП влияет на результаты теста, однако статистически достоверной была раз-

ница результата ТДТ на фоне лечения лишь в группе В (МФП), к тому же улучшение показателей теста у этих пациентов достоверно отличалось от данных в других группах. Таким образом, полученные данные подтверждают положение, что эффективность заместительной ферментной терапии зависит от формы выпуска препарата таким образом, что минимикросферические препараты обеспечивают лучшее смешивание с химусом и большую площадь контакта ФП с субстратом. Анализируя данные самочувствия пациентов во время проведения теста, следует отметить, что дискомфортность нагрузки тестовым завтраком была выше во всех группах без ФП, тогда как на фоне приема ФП только 6 больных первой группы, 5 больных второй группы и 3 больных третьей группы ощущали тяжесть и дискомфорт после тестового завтрака. Таким образом, доза даже таблетированного ФП может обеспечивать субъективное улучшение у па-

Таблица 3

Показатели ТДТ и ФЭ-1 у пациентов с ХП и ВНПЖ в сравнении с контролем до лечения и через 1 год

Группа	Степень тяжести ВНПЖ	ФЭ-1, мкг/г, М±m		КД (360 мин), %, М±m	
		До лечения	Через 1 год	До лечения	Через 1 год
Группа 1 (n=24) (-6)	Легкая (отсутствует по данным ФЭ-1)	238,9±11,2	261,3±10,9	23,9±4,3	27,3±3,4*
Группа 2 (n=28) (-2)	Легкая	166,2±10,2	226,9±11,4*	19,1±3,0	29,6±3,9*
Группа 3 (n=40) (-10)	Средняя	75,2±7,6	131,4±10,7*	10,9±2,2	18,7±2,9*
Группа 4 (n=18) (-7)	Тяжелая	34,5±3,9	46,2±4,4	5,0±1,2	8,1±1,9*
Контроль (n=30)	Отсутствует	390,1±30,2		42,0±7,8	

Примечания: \* – показатели достоверно отличны (p<0,05) в сравнении с показателями до лечения.

Таблица 4

Показатели ТДТ и ФЭ-1 у пациентов с ХП и ВНПЖ в сравнении с контролем до лечения и через 2 года

Группа	Степень тяжести ВНПЖ	ФЭ-1, мкг/г, М±m		КД (360 мин), %, М±m	
		Через 1 год	Через 2 года	Через 1 год	Через 2 года
Группа 1 (n=20) (-4)	Легкая (отсутствует по данным ФЭ-1)	255,7±11,1	248,3±11,1	27,3±3,4	25,9±3,4
Группа 2 (n=27) (-1)	Легкая	226,2±11,4	209,2±11,2	29,6±3,9	23,1±3,0*
Группа 3 (n=36) (-5)	Средняя	127,3±10,7	134,2±7,6	18,3±3,0	19,0±3,0
Группа 4 (n=17) (-1)	Тяжелая	46,1±4,4	44,2±4,4	8,0±1,9	8,2±1,9
Контроль (n=30)	Отсутствует	390,1±30,2		42,0±7,8	

Примечания: \* – показатели достоверно отличны (p<0,05) в сравнении с показателями до лечения.

циентов, хотя главного клинического задания – компенсации функции ПЖ – препараты в такой форме выпуска не решают. Поэтому ожидается их меньшее лечебное влияние в отношении коррекции мальнутритивного статуса пациентов. В дальнейшем все пациенты исследуемых групп получали заместительную терапию панкреатином в форме минимикросфер. Изменения внешнесекреторной функции через 1 год лечения приведены в табл. 3. ТДТ выполняли не ранее чем через 72 ч после отмены МФП.

Оказалось, что длительное лечение МФП позволяет восстановить (полностью или частично, в зависимости от исходного уровня) собственную экзокринную функцию ПЖ, что, по-видимому, обусловлено как регенерацией собственно паренхимы ПЖ, так и облегчением поступления ферментов в просвет двенадцатиперстной кишки вследствие восстановления рефлекса открытия сфинктера панкреатического протока. Последнее в основном связывают с нормализацией режима питания, его регулярностью, прекращением злоупотребления алкоголем. Так, среди больных первых двух групп (легкая степень ВНПЖ) наблюдалась полная нормализация показателей ТДТ и ФЭ-1. Следует отметить, что все эти больные были в возрасте до 55 лет.

В дальнейшем пациентам, у которых нормализовалась функция ПЖ, было рекомендовано придерживаться режима питания и прием ФП «по требованию» при появлении метеоризма или неоформленного стула вследствие диетических погрешностей.

Через 2 года были обследованы 99 больных (табл. 4), их данные сравнивали с данными до лечения. Данные выбывших пациентов не учитывали. Утрачены из исследования 2 больных вследствие смерти (от причин, не связанных с ХП), 6 отказались по личным причинам, 3 изменили место проживания.

Результаты свидетельствуют, что через 2 года показатели ВНПЖ в целом сопоставимы с показателями, полученными через 1 год наблюдения, что говорит лишь о частичной

обратимости ВНПЖ. Достоверными оказались отличия лишь в показателях ТДТ во второй группе. Такие данные можно объяснить, во-первых, большей чувствительностью ТДТ в диагностике легкой степени ВНПЖ, во-вторых, отменной постоянной лечебной, что у некоторых больных негативным образом отразилось на комплаенсе в плане диеты и употребления алкоголя не больше 20 г/сут.

Нутритивный статус в динамике наблюдения изменялся следующим образом. До лечения средний показатель индекса массы тела (ИМТ) среди 110 больных составлял  $16,7 \pm 1,1$  кг/м<sup>2</sup>, через 1 год –  $20,9 \pm 1,3$  кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$ . Через 2 года наблюдения статистически достоверного повышения ИМТ не было, он составил  $21,0 \pm 1,3$  кг/м<sup>2</sup>,  $p = 0,189$ , однако у всех пациентов он сохранялся в пределах нормы (18,6–24,9), то есть клиническое задание в отношении устранения мальнутритивного статуса было достигнуто.

## ВЫВОДЫ

1. Ферментные препараты панкреатина в форме минимикросфер более эффективны в компенсации ВНПЖ в сравнении с таблетированными формами.

2. ТДТ является высокочувствительным и специфичным методом диагностики ВНПЖ и оценки эффективности ее лечения, в том числе и при легкой степени ВНПЖ.

3. Через 1 год лечения МФП у пациентов с ХП и ВНПЖ наблюдается достоверное увеличение концентрации ФЭ-1 с  $101,3 \pm 10,2$  мкг/г до  $140,4 \pm 18,2$  мкг/г ( $p = 0,042$ ) и увеличение КД по данным ТДТ с  $13,1 \pm 1,7\%$  до  $19,2 \pm 2,9\%$  ( $p = 0,038$ ). На протяжении второго года наблюдения достоверных изменений этих показателей не произошло.

4. Благодаря заместительной терапии наблюдалось повышение ИМТ обследованных (с  $16,7 \pm 1,1$  кг/м<sup>2</sup> до  $20,9 \pm 1,3$  кг/м<sup>2</sup> через 1 год наблюдения,  $p < 0,0001$ . Через 2 года ИМТ составлял  $21,0 \pm 1,3$  кг/м<sup>2</sup>,  $p = 0,189$ ).

## Практичний підхід до замісної терапії при зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози В.В. Чернявський

У статті наведені дані дослідження порівняльної ефективності ферментних препаратів в різних формах випуску, а також віддалені результати лікування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ВНПЖ) у хворих з хронічним панкреатитом. Для об'єктивізації даних ВНПЖ використовувалася <sup>13</sup>C-змішаний тригліцеридний дихальний тест (ТДТ) і дослідження фекальної еластази-1. Показано, що препарати у формі мінімікросфер більш ефективні порівняно з таблетованими формами. ТДТ більш чутливий в діагностиці легкого ступеня ВНПЖ. Віддалені результати свідчать про можливість часткового відновлення власної функції підшлункової залози.

**Ключові слова:** зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, діагностика, <sup>13</sup>C-змішаний тригліцеридний дихальний тест, лікування, замісна ферментна терапія.

## The practical approach to replacement therapy in exocrine pancreatic insufficiency V.V. Chernyavskiy

Data of investigation of different forms of pancreatic enzymes comparative efficacy, and delayed results of pancreatic insufficiency treatment in patients with chronic pancreatitis are presented in the article. <sup>13</sup>C-mixed triglyceride breath test fecal elastase-1 measurements were used for pancreatic insufficiency objectification. It has been shown, that enzymes in form of minimicrospheres more effective, than tablets. The <sup>13</sup>C-mixed triglyceride breath test is more sensitive in mild grade of pancreatic insufficiency. Delayed results give evidence about the possibility of partial renewal of the own pancreatic exocrine function.

**Key words:** exocrine pancreatic insufficiency, diagnosis, <sup>13</sup>C-mixed triglyceride breath test, treatment, replacement enzyme therapy.

## Сведения об авторах

Чернявский Владимир Владимирович – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульв. Т. Шевченко, 13; тел.: (067) 404-32-33. E-mail: Vvch1979@gmail.com

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Чернявський В.В. Применение <sup>13</sup>C-триглицеридного дыхательного теста для диагностики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы // Актуальні питання медичної науки та практики. – 2010. – Вип. 77, Т. 1, кн. 2. – С. 252–257.  
2. Beharry S, Ellis L, Corey M, et al. How

useful is fecal pancreatic elastase 1 as a marker of exocrine pancreatic disease? J Pediatr 2002; 141:84.  
3. Borowitz D, Goss CH, Limauro S, et al. Study of a novel pancreatic enzyme replacement therapy in pancreatic insufficiency subjects with cystic fibrosis. J Pediatr 2006; 149:658.

4. Chernyavskiy V., Gvozdetska L, Syzenko A. Assessment of oral enzyme substitution treatment effectiveness with <sup>13</sup>C-mixed triglyceride breath test in patients with chronic pancreatitis // Gut. 2011. – October, vol. 60, suppl. 3. – P.A367.  
5. Ghooys YF, Vantrappen GR, Rutgeerts PJ, Schurmans PC. A mixed-triglyceride breath test for intraluminal fat digestive activity // Digestion. – 2008. – № 22. – 247–239.  
6. Kraisinger M, Hochhaus G, Stecenko A, et al. Clinical pharmacology of pancreatic enzymes in patients with cystic fibrosis and in vitro performance of microencapsulated formulations. J Clin Pharmacol 1994; 34:158.

Статья поступила в редакцию 28.05.2014