

Замісна ферментна терапія при синдромі мальдигестії: клінічні спостереження

В.В. Чернявський, Л.С. Гвоздецька, Л.М. Парунян

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Мальдигестія присутня у більшості пацієнтів з хронічним панкреатитом (ХП) і целиацією. Для досягнення адекватного результату замісної ферментної терапії необхідна об'єктивна діагностика ліпазної та амілазної недостатності. У статті наведені нові дані про роль ^{13}C -змішаного тригліцеридного і ^{13}C -крохмального дихального тесту в якості методів діагностики екзокринної недостатності підшлункової залози у пацієнтів з ХП. У дослідження були включені 165 пацієнтів (135 з ХП і 30 з ХП + целиація) і 30 здорових добровольців. Було проведено оцінювання віддалених результатів лікування синдрому мальдигестії через 1 і 2 роки спостереження. Було встановлено, що можливе часткове відновлення екзокринної функції підшлункової залози, а також те, що замісна терапія сприяє поліпшенню нутритивного статусу пацієнтів. Було показано, що дані дихальні тести є надійним інструментом для застосування в клінічній практиці в діагностиці ХП. Їхні дані добре корелюють з даними фекальної еластази-1. Тести дозволяють підібрати стартову дозу ферментного препарату і можуть використовуватися в процесі лікування для корекції дози ферментів.

Ключові слова: синдром мальдигестії, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, целиація, ^{13}C -тригліцеридний дихальний тест, ^{13}C -крохмальний дихальний тест.

Синдром мальдигестії розвивається приблизно у 50% хворих з хронічним панкреатитом (ХП) в середньому через 10–12 років від початку хвороби, проте у незначній кількості пацієнтів не розвивається клінічно значущої зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗНПЗ) навіть у більш пізні терміни [1]. Незважаючи на те що клінічні наслідки мальдигестії, вторинної по відношенню до ХП, вивчені недостатньо, загалом прийнято вважати, що це ускладнення має важливе прогностичне значення. Разом із загальновідомими проблемами, пов'язаними з мальнутрицією, вторинна при ХП мальдигестія асоційована з небезпечними для життя ускладненнями, зокрема, серцево-судинними подіями, які були пов'язані з аномально низьким рівнем ліпопротеїну С високої щільності, аполіпопротеїну А-1 та ліпопротеїну А. [1, 6]. Тому адекватна терапія мальдигестії стає критично важливою в плані зменшення захворюваності та смертності, пов'язаної з ХП.

Лікування мальдигестії, очевидно, показане у випадках симптоматичної стеатореї або стеатореї, що перевищує 15 г на день [3, 5]. Терапія вибору в цих випадках базується на пероральному вживанні панкреатичних ферментів. Здебільшого через проблеми, пов'язані з кислотозалежною інактивацією ліпази і потреби в адекватному шлунковому перемішуванні та евакуації ферментів з харчовими речовинами, загалом оптимальною формою панкреатичних ферментів є облицьовані ентеросолюбильною оболонкою мінімікросфери [4–7]. Це було підтверджено і власними дослідженнями [2].

У зв'язку з відсутністю об'єктивного методу підбору адекватної дози ферментів для кожного окремого пацієнта цю

дозу зазвичай вираховують емпірично з метою уникнення діареї та втрати маси тіла [3].

Проте, до 70% хворих з мальдигестією, асоційованою з ХП, мають аномально низькі нутритивні показники (здебільшого мова йдеться про сироваткові рівні жиророзчинних вітамінів), незважаючи на суб'єктивне покращання клінічної симптоматики за допомогою замісної ферментної терапії [8]. Розвинуто концепцію, що замісну ферментну терапію призначають з метою нормалізації перетравлення і абсорбції жирів, і не лише їх, щоб отримати клінічну відповідь. Кількісне визначення фекального жиру розглядається в якості золотого стандарту для оцінювання перетравлення жирів в контексті ХП [9]. Цей метод, однак, занадто технічно важкий та несе в собі значний дискомфорт, щоб бути широко застосовуваним у клінічній практиці для оптимізації замісної ферментної терапії. Тому в клінічній практиці або взагалі не використовують методи об'єктивного контролю призначеної дози ферментного препарату (ФП), або беруть до уваги дані звичайного копрологічного дослідження. В останні десятиліття в клінічну практику запроваджено методику призначення ФП залежно від ступеня ЗНПЗ, визначеного дослідженням фекальної еластази-1. Як показали наші дослідження, ґрунтуючись лише на цих даних важко підібрати відразу оптимальну дозу ФП.

Мета дослідження: оцінити ефективність індивідуально підбраної пероральної замісної ферментної терапії у хворих з мальдигестією панкреатичного і ентерогенного походження, а також визначити вплив лікування на нутритивний статус хворих.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Роботу було виконано на кафедрі внутрішньої медицини № 1. У дослідження було включено контрольну групу здорових волонтерів (30 осіб) і 135 пацієнтів з ХП, а також 30 пацієнтів, які мали целиацію в поєднанні з ХП. Усім пацієнтам було підібрано ферментну терапію, спираючись на дані ^{13}C -тригліцеридного дихального тесту та було проведено обстеження через 1 рік та 2 роки після початку лікування ФП. Обстеження передбачало повторне виконання УЗД органів черевної порожнини, повторне виконання загальноклінічних аналізів (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, копрограма, загальний аналіз сечі), імуноферментне дослідження кількості фекальної еластази-1, ^{13}C -крохмальний дихальний тест (КДТ) та ^{13}C -тригліцеридний дихальний тест (ТДТ) за стандартною методикою поза вживання ферментних препаратів [1–3, 10, 11]. Підконтрольними через 1 рік залишились 129 хворих. Смертність склала 2,2% (3 осіб), ще троє осіб (2,2%) було втрачено внаслідок припинення зв'язку з ними з невідомих причин. Незадовільним (нерегулярне застосування ФП і/або вживання алкоголю вище безпечних доз) виявився комплаєнс 19 осіб (14,7%). Цих хворих було повторно обстежено, наголошено на необхідності дотримання режиму лікування, дані відповідні

Таблиця 1

Екзокринна функція підшлункової залози у хворих з ХП до лікування та через 1 рік спостереження

Група	Ступінь важкості ЗНПЗ	Еластаза-1 (фекальна), мкг/г, М±m		КД (360 хв), %, М±m	
		До лікування	Через 1 рік	До лікування	Через 1 рік
Група 1 (n=24) (-6)	Легкий (відсутня за даними фекальної еластази-1)	238,9±11,2	261,3±10,9	23,9±4,3	27,3±3,4*
Група 2 (n=28) (-2)	Легкий	166,2±10,2	226,9±11,4*	19,1±3,0	29,6±3,9*
Група 3 (n=40) (-10)	Середній	75,2±7,6	131,4±10,7*	10,9±2,2	18,7± 2,9*
Група 4 (n=18) (-7)	Важкий	34,5±3,9	46,2±4,4	5,0±1,2	8,1±1,9*
Контроль (n=30)	Відсутня	390,1±30,2		42,0±7,8	

Примітки: У дужках зазначено зменшення абсолютного числа хворих у порівнянні з первинним обстеженням 1 рік тому;
* – показники статистично достовірні (p<0,05) в порівнянні з показниками до лікування.

Таблиця 2

Екзокринна функція ПЗ у хворих з ХП в порівнянні з контролем до лікування та через 2 роки спостереження

Група	Вихідний ступінь важкості ЗНПЗ	Еластаза-1 (фекальна), мкг/г, М±m		КД (360хв), % М±m	
		Через 1 рік	Через 2 роки	Через 1 рік	Через 2 роки
Група 1 (n=20) (-4)	Легкий (відсутня за даними фекальної еластази-1)	255,7±11,1	248,3±11,1	27,3±3,4	25,9±3,4
Група 2 (n=27) (-1)	Легкий	226,2±11,4	209,2±11,2	29,6±3,9	23,1±3,0*
Група 3 (n=36) (-5)	Середній	127,3±10,7	134,2±7,6	18,3±3,0	19,0±3,0
Група 4 (n=17) (-1)	Важкий	46,1±4,4	44,2±4,4	8,0±1,9	8,2±1,9
Контроль (n=30)	Відсутня	390,1±30,2		42,0±7,8	

Примітки: У дужках зазначено зменшення абсолютного числа хворих в порівнянні з первинним обстеженням 1 рік тому;
* – показники статистично достовірні (p<0,05) в порівнянні з показниками до лікування.

рекомендації, проте з експерименту щодо дослідження віддалених результатів вони були виключені. Для отримання подальших уточнених результатів порівняння змін в інтервалі 1 року лікування було переглянуто розподіл пацієнтів відповідно до початкових клінічних груп, результати якого наведені у табл. 1.

Достовірність різниці даних при повторних вимірюваннях оцінювали за допомогою метода Вілкоксона. Достовірність різниці даних при порівнянні різних груп оцінювали за допомогою методу Манна–Уїтні.

Виявилось, що тривале лікування панкреатином хворих на ХП із ЗНПЗ дозволяє відновити (повністю або частково залежно від вихідного рівня зовнішньосекреторної функції підшлункової залози – ЗФПЗ) власну екзокринну функцію підшлункової залози (ПЗ), що, можливо зумовлене як регенерацією власне паренхіми ПЗ, так і покращанням надходження ферментів у просвіт дванадцятипалої кишки (ДПК) внаслідок відновлення рефлексу відкриття сфінктера панкреатичної протоки. Останній чинник багато в чому пов'язаний з нормалізацією режиму харчування, його регулярністю, припиненням зловживання алкоголем. Так, серед хворих перших 2 груп (за фактом, це хворі з легким ступенем ЗНПЗ) спостерігалось відновлення ЗФПЗ до нормальних цифр, як за даними ТДТ, так і за даними фекальної еластази-1. На індивідуальному рівні це стосувалось переважно хворих віком до 65 років.

У третій групі у 22 із 41 хворого (53,7%±7,8%) спостерігалось достовірне покращання ЗФПЗ за всіма показниками. У цілому результати були достовірно відмінними від початкових (до початку лікування) даних. Серед пацієнтів четвертої групи спостерігалась також тенденція до покращання власної функції ПЗ за даними дослідження фекальної еластази-1, а за результатами ТДТ спостерігалось достовірно відміне її покращання.

Корекція дози ФП відповідно до даних ТДТ була проведена всім хворим, що цього потребували. Пацієнтам, у яких було виявлено нормалізацію ЗФПЗ, було рекомендовано дотримання режиму харчування та застосування ФП «за вимогою» при появі метеоризму або неоформлених випорожнень як можливого наслідку особистих дієтичних похибок.

Через 2 роки було обстежено загалом 99 хворих (табл. 2). Втрачено з дослідження було 2 хворих внаслідок смерті (від причин, не пов'язаних з ХП), 6 хворих відмовились від участі у подальшому дослідженні з особистих обставин, 3 пацієнти змінили місце проживання.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати динамічного спостереження загалом свідчили, що через 2 роки лікування залишались показники ЗНПЗ в цілому співставні з показниками, які були отримані через 1 рік спостереження, що свідчить лише про часткову зворотність зниження ЗФПЗ. Достовірними виявились відмінності лише в показниках ТДТ в групі хворих з легким ступенем ЗНПЗ, в цій групі показники фекальної еластази-1 суттєвим чином не відрізнялись від даних через 1 рік лікування. Такі дані можна пояснити, по-перше, більшою чутливістю ТДТ у виявленні легкого ступеня ЗНПЗ, по друге, відміною постійної ферментної терапії, що у кількох хворих негативним чином відобразилось на дотриманні комплаєнсу в плані режиму харчування і вживання алкоголю не більше 30 г на добу.

Динаміку показника ІМТ у хворих наведено на мал. 1 та 2.

Так, до лікування середній показник ІМТ серед 110 хворих становив 16,7±1,1 кг/м², через 1 рік спостереження – 20,9±1,3 кг/м², p<0,0001. Через 2 роки спостереження статистично достовірного підвищення ІМТ не було, він становив

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

21,0±1,3 кг/м², p=0,189, проте він зберігався у межах норми, яка становить 18,6–24,9, тобто клінічне завдання щодо усунення мальнутритивного статусу було досягнуто.

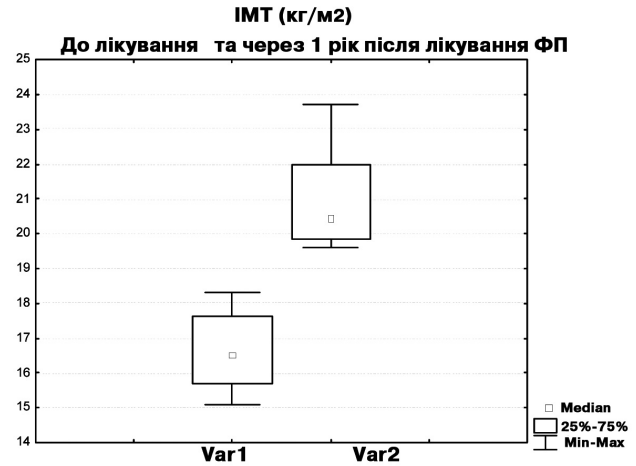
Ураховуючи досить низьку специфічність КДТ щодо діагностики функції саме ПЗ, обстеження пацієнтів з його допомогою в динаміці недоцільне в плані спостереження за пацієнтами зі встановленою функцією ПЗ. Тому аналіз даних КДТ у віддалені терміни серед хворих на ХП не проводили.

КДТ було виконано через 1 рік терапії в групі хворих, що мали сполучену патологію – ХП та целиакію. Лікування цього контингенту хворих включало дотримання безглютенової дієти та застосування ФП, дозу яких було підбрано за результатами ТДТ. Особливу увагу було приділено комплаєнсу пацієнтів цієї групи, що здійснювалось за допомогою щомісячних консультацій з внесенням дієтичних корективів і надання рекомендацій щодо необхідності дотримання як безглютенової дієти, так і виключення алкоголю, переїдань, жирної, смаженої їжі, а також – обов'язкового вживання призначеного ФП – панкреатину у формі мінімікросфер в кишково-розчинній капсулі (Креон в індивідуальній дозі). Результати порівняльного оцінювання даних фекальної еластази-1 та КДТ наведені в табл. 3.

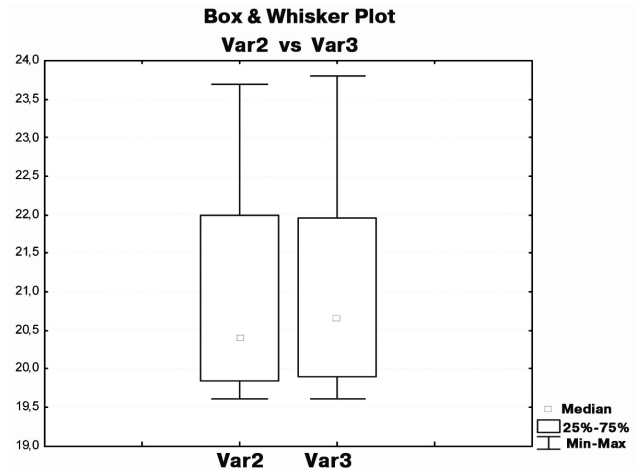
Аналізуючи наведені дані, слід зазначити, що в жодній з груп, поділених за ступенем важкості за рівнем фекальної еластази-1, не відбулось достовірних змін у власній екзокринній функції ПЗ обстежених пацієнтів. Проте у всіх групах було виявлене достовірне зниження ступеня амілазної недостатності. Припускаючи, що рівень амілазоутворювальної функції ПЗ, який, як було раніше доведено, корелює з даними фекальної еластази-1, також залишився не зміненим, можна зробити наступні висновки. По-перше, целиакія є обтяжувальним чинником перебігу ХП і зниження рівня ентерогенної стимуляції ЗФПЗ, особливо на початковому етапі комбінованого лікування цих двох захворювань (безглютенова дієта, ФП), суттєвим чином заважає регенерації власної паренхіми ПЗ. По-друге, зниження рівня амілазної недостатності, вочевидь, пов'язане здебільшого з відновленням функції слизової оболонки тонкої кишки за рахунок безглютенової дієти. По-третє, хворі з целиакією, що супроводжується ЗНПЗ, потребують обов'язкової замісної ферментної терапії, без якої нормалізація нутритивного статусу пацієнта стає неможливою як теоретично, так і практично. Відносно останнього, нами було оцінено індекс маси тіла хворих до лікування і через 1 рік терапії. У цілому по групі відзначено достовірне покращання цього показника: до початку терапії він склав у середньому 16,7 кг/м², середнє квадратичне відхилення склало 1,2, через 1 рік спостереження цей показник склав 20,2±1,2 кг/м², p<0,0001.

ВИСНОВКИ

1. Часткове відновлення власної функції підшлункової



Мал. 1. ІМТ в динаміці лікування через 1 рік



Мал. 2. ІМТ в динаміці другого року лікування

залози (ПЗ) у хворих на хронічний панкреатит (ХП) можливе протягом 1 року лікування.

2. У разі поєднання ХП і целиакії зниження рівня ентерогенної стимуляції панкреатичної секретії суттєвим чином заважає регенерації власної паренхіми ПЗ.

3. Продовження терапії більше 1 року необхідне, оскільки сприяє покращанню нутритивного статусу пацієнта, проте екзокринна функція ПЗ надалі не має тенденцій до покращання.

4. Підбір і подальша корекція дози ферментної терапії, призначеної за даними дихальних тестів, дозволяє ефективно контролювати нутритивний статус пацієнтів із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози.

Таблиця 3

Показники КДТ та фекальної еластази-1 у хворих на целиакію в поєднанні з ХП в динаміці лікування

Ступінь важкості ЗНПЗ	Еластаза-1 (фекальна), М±m, мкг/г		КДТ до лікування, М±m, %	КДТ через 1 рік, М±m, %
	До лікування	Через 1 рік		
Легкий (n=9)	130±11,2	139,3±11,2	10,9±1,7	18,9±1,7*
Середній (n=12)	63,1±7,1	77,3±7,1	5,1±1,2	11,5±1,3*
Важкий (n=9)	28,1±3,4	36,4±3,4	2,6±1,1	8,7±1,1*
Контроль (n=30)	390,1±30,2		21,5±3,6	

Примітки: * – p<0,05 в порівнянні з результатами до лікування.

Заместительная ферментная терапия при синдроме мальдигестии: клинические наблюдения
В.В. Чернявский, Л.С. Гвоздецкая, Л.М. Парунян

Enzyme replacement therapy for maldigestion syndrome: clinical surveillances
V.V. Chernyavskiy, L.S. Gvozdetska, L.M. Parunyan

Мальдигестия присутствует у большинства пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) и целиакией. Для достижения адекватного результата заместительной ферментной терапии необходима объективная диагностика липазной и амилазной недостаточности. В статье представлены новые данные о роли ¹³C-смешанного триглицеридного и ¹³C-крахмального дыхательного теста в качестве методов диагностики экзокринной недостаточности поджелудочной железы у пациентов с ХП. В исследование было включено 165 пациентов (135 с ХП и 30 с ХП+целиакия) и 30 здоровых добровольцев. Было проведена оценка отдаленных результатов лечения синдрома мальдигестии через 1 и 2 года наблюдения. Было установлено, что возможно частичное восстановление экзокринной функции поджелудочной железы, а также то, что заместительная терапия способствует улучшению нутритивного статуса пациентов. Было показано, что данные дыхательные тесты являются надежным инструментом для применения в клинической практике в диагностике ХП. Их данные хорошо коррелируют с данными фекальной эластазы-1. Тесты позволяют подобрать стартовую дозу ферментного препарата и могут использоваться в процессе лечения для коррекции дозы ферментов.

Ключевые слова: синдром мальдигестии, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, целиакия, ¹³C-триглицеридный дыхательный тест, ¹³C-крахмальный дыхательный тест.

Maldigestion persists in most patients with chronic pancreatitis (CP) and celiac disease. The objective lipase and amylase insufficiency diagnosis is needed to achieve an adequate clinical response to oral pancreatic enzyme substitution therapy. The novel data is presented in the article about the role of ¹³C-mixed triglyceride and ¹³C-corn starch breath tests as a tools for exocrine pancreatic insufficiency diagnosis, for evaluating fat and starch malabsorption in CP patients. 165 patients (135 with CP and 30 with CP+celiac disease) and 30 healthy volunteers were included in the investigation. Delayed results of enzyme replacement therapy for maldigestion were estimated after 1 and 2 year of surveillance. It has been shown, that partial recovery of exocrine pancreatic function is possible, and replacement therapy leads to patients nutritional status improving. It has been shown, that ¹³C-breath tests could be useful tools in clinical practice for CP diagnosis. They are well correlate with fecal elastase-1 level, has high sensitivity and specificity for diagnosis of lipase and amylase deficiency. Tests make it possible to choose the initial pancreatic enzyme dosage and are beneficial during the treatment for pancreatic enzyme dose correction.

Key words: maldigestion, exocrine pancreatic insufficiency, chronic pancreatitis, celiac disease, ¹³C-triglyceride breath test, ¹³C-corn starch breath test.

Сведения об авторах

Чернявский В. В. – кафедра физической реабилитации и спортивной медицины Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульв. Т. Шевченко, 13; тел. (067) 404-32-33. E-mail: Vvch1979@gmail.com

Гвоздецкая Л.С. – кафедра физической реабилитации и спортивной медицины Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульв. Т. Шевченко, 13

Парунян Л.М. – кафедра физической реабилитации и спортивной медицины Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульв. Т. Шевченко, 13

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Чернявский В.В. Применение ¹³C-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. Чернявский В.В. Современные аспекты клинического применения ¹³C-дыхательных тестов при заболеваниях поджелудочной железы // Лікарська справа. – 2014. – № 11. – С. 76–81
3. Чернявский В.В. Практический подход к заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы // Семейная медицина. – 2014. – № 3. – С. 27–31.
4. Chernyavskiy V., Gvozdetska L., Syzenko A. Assessment of oral enzyme substitution treatment effectiveness with ¹³C-mixed triglyceride breath test in patients with chronic pancreatitis. // Gut. 2011. – October, vol. 60, suppl. 3. – P. A367.
5. Ghoos YF, Vantrappen GR, Rutgeerts PJ, Schurmans PC. A mixed-triglyceride breath test for intraluminal fat digestive activity // Digestion. – 2008. – № 22. – 247–239.
6. Hiele M., Ghoos Y., Rutgeerts P. et al. ¹³CO₂ breath test to measure the hydrolysis of various starch formulations in healthy subjects // Gut. – 1990. – Vol. 31, № 2. – P. 175–178.
7. Krechler T, Kocna P., Vannckovb Z. et al. Faecal elastase I-its use in diagnosis of chronic pancreatitis // Cas. Lek. Cesk. – 2006. – Vol. 145, № 6. – P. 480–483.
8. Lyth S., Teyssen S., Forssmann K. Fecal elastase-1 determination: 'gold standard' of indirect pancreatic function tests? // Scand. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 36, № 10. – P. 1092–1099.
9. Swart GR, Baartman EA, Wattimena JL, Rietveld T. Evaluation studies of the ¹³C-mixed triglyceride breath test in healthy controls and adult cystic fibrosis patients with exocrine pancreatic insufficiency. Digestion 1997;58:415–420.
10. Torno R. ¹³C-corn starch breath test incomplete starch digestion in cystic fibrosis detected by ¹³C-corn starch breath test / R. Torno, H. Segurolo, D. Infante // 36th Annual Meeting of ESPGHAN, June 04-07, 2003. – Prague, 2003. – P. A1804.
11. Weaver L.T., Dibba B., Sonko B. Measurement of starch digestion of naturally ¹³C-enriched weaning foods, before and after partial digestion with amylase-rich flour, using a ¹³C breath test // Br. J. Nutr. – 1995. – Vol. 74, № 4. – P. 531–537.

Статья поступила в редакцию 25.12.2014