

На правах рукописи

УДК 616.37 – 002 – 008.64 – 036.12 – 085 07

Свиридова Анна Владимировна

Особенности диагностики и лечения экзокринной
недостаточности поджелудочной железы у больных с различными
формами хронического панкреатита

14.01.04 – «Внутренние болезни»

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва-2011

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава»

Научный руководитель:

Заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Маев Игорь Вениаминович

Официальные оппоненты:

Заслуженный врач РФ, академик РАЕН,
доктор медицинских наук, профессор

Калинин Андрей Викторович

Доктор медицинских наук

Бурков Сергей Геннадьевич

Ведущая организация:

ГОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ»

Защита состоится __ _____ 2011 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д208.041.01 при ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава» (127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20/1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского государственного медико-стоматологического университета (127206, Москва, ул. Вучетича, д. 10а).

Автореферат разослан __ _____ 2011 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Е.Н. Ющук

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Хронический панкреатит (ХП) – одна из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии. В последнее время отмечается тенденция роста заболеваемости ХП, несмотря на увеличение числа препаратов, рекомендуемых к применению при данной патологии. Это связано не только с улучшением способов диагностики, но и с увеличением потребления алкоголя и табакокурения, усилением воздействия неблагоприятных факторов внешней среды, снижения качества питания и общего уровня жизни (Хазанов А.И. и соавт., 1999; Губергриц Н.Б. и соавт., 2000; Охлобыстин А.В., 2003; Маев И.В. и соавт., 2005).

Важной особенностью течения ХП является прогрессирование заболевания с постепенным развитием и нарастанием экзокринной недостаточности, персистенции болей и диспепсического синдрома (Пальцев А.И., 2000; Симаненков В.И. и соавт., 2001; Калинин А.В., 2007). В публикациях большинства российских и зарубежных гастроэнтерологов с целью купирования обострения ХП рекомендуется назначение полиферментных препаратов на период от 4-х недель до 4-х месяцев (Златкина А.Р., 1998; Ihse I., 1998; Lankisch P.G. et. al. 1998; Pitchumoni C.S., 1998). При выраженной внешнесекреторной недостаточности назначаются ферментные препараты вплоть до пожизненного приема (Apte M.V. et. al., 1999, Greenberger N.J., 1999, Яковенко А.В., 2001, [Domínguez-Muñoz J.E.](#) et. al., 2010). Однако в настоящее время не разработаны алгоритмы подбора доз полиферментных препаратов и дифференциальная терапия с учетом патогенеза экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ), что и определяет необходимость разработки наиболее оптимальных схем лечения больных с различными формами ХП с экзокринной недостаточностью.

Цель исследования: оценка особенностей синдрома экзокринной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом различной этиологии и разработка алгоритмов его дифференцированной

терапии.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность монотерапии различными полиферментными препаратами панкреатина при клинически манифестированной экзокринной недостаточности поджелудочной железы в ходе перекрестного исследования.
2. Определить причины низкой эффективности заместительной монотерапии синдрома экзокринной недостаточности поджелудочной железы препаратами панкреатина.
3. Провести анализ особенностей механизмов развития экзокринной недостаточности поджелудочной железы при различных этиологических формах хронического панкреатита.
4. Разработать схемы дифференцированной терапии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом с учетом выявленных индивидуальных причин развития панкреатической недостаточности.
5. Оценить динамику маркеров внешнесекреторной и трофологической недостаточности на фоне комбинированной дифференциальной терапии.

Научная новизна работы

Впервые проведено открытое сравнительное перекрестное исследование эффективности таблетированных и микрокапсулированных препаратов панкреатина в энтеросолюбильной оболочке при синдроме внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ). Показаны преимущества современных галенических форм панкреатина в коррекции мальдигестии.

Впервые в клиническом исследовании на сравнительно большой выборке больных показана низкая эффективность монотерапии стандартными дозами панкреатических ферментов, особенно таблетированных. Проведен комплексный анализ причин недостаточной эффективности данного подхода к лечению синдрома ВНПЖ у больных ХП. Определены важнейшие причины, способствующие низкой эффективности низкодозовой заместительной

ферментной монотерапии, включающие ацидификацию двенадцатиперстной кишки (ДПК) и избыточный бактериальный рост в тонкой кишке (СИБР), приводящие к инаktivации собственных и принимаемых с заместительной целью панкреатических ферментов. Доказано, что истинный дефицит секреции ферментов ПЖ не является основной причиной клинической манифестации синдрома ВППЖ.

Впервые доказано, что у больных ХП алкогольной этиологии среди причин развития ВППЖ преобладают ацидификация ДПК и выраженное снижение панкреатической секреции, обусловленное грубыми морфологическими изменениями паренхимы ПЖ. При билиарнозависимых панкреатитах первичная экзокринная недостаточность встречается значительно реже, основной причиной ее развития является СИБР в тонкой кишке.

Показано, что комплексное лечение в соответствии с диагностированными синдромами ацидификации и бактериальной контаминации ДПК, а также подбор дозы панкреатина в соответствии с данными ^{13}C -дыхательного и эластазного тестов приводит к достоверному увеличению эффективности заместительной ферментной терапии.

Практическая значимость

По результатам проведенных исследований следует, что монотерапия ферментными препаратами не всегда приводит к желаемому эффекту, особенно при использовании таблетированных энтеросолубильных форм панкреатина. Комплексное обследование пациентов с экзокринной недостаточностью ПЖ, включающее проведение суточной рН-метрии, водородного дыхательного теста, дуоденальное зондирование с посевом дуоденальной желчи позволяет выявить причины недостаточной эффективности заместительной ферментной терапии и уточнить механизмы развития ВППЖ. С помощью оценки уровня эластазы-1 кала возможно наиболее точно установить необходимую дозу ферментного препарата для стартовой терапии синдрома ВППЖ, а контроль эффективности выбранной дозы можно оценить с помощью проведения ^{13}C

-дыхательного теста.

Опираясь на полученные данные, стало возможным разработать алгоритм дифференциальной терапии с использованием современных галенических форм ферментных препаратов, использование которого способствует значительному уменьшению проявлений синдрома ВППЖ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При проведении монотерапии синдрома ВППЖ эффективнее всего использовать микрокапсулированные препараты панкреатина в энтеросолюбильной оболочке, позволяющие лучше контролировать клинические проявления ВППЖ.
2. Купирование симптомов экзокринной недостаточности ПЖ при ХП применением только одного ферментного препарата недостаточно эффективно. Это связано, как с особенностями патогенеза ВППЖ при различных формах ХП (ацидификация ДПК и выраженное снижение панкреатической секреции, особенно при алкогольном ХП; СИБР в тонкой кишке, чаще при билиарнозависимом ХП), так и с назначением неадекватной дозы ферментного препарата.
3. Терапия синдрома ВППЖ при различных этиологических формах ХП, который имеет чаще всего смешанный характер, заключается в индивидуально подобранной схеме лечения, в зависимости от выявленных причин низкой эффективности предыдущей терапии. Эта схема лечения состоит из комбинации следующих препаратов: современный ферментный препарат 4 поколения в адекватно подобранной дозе по данным эластазы-1 кала и ^{13}C - дыхательного теста, ингибитор протонной помпы (ИПП) (омепразол 40 мг в сутки) и использование противомикробного препарата широкого спектра действия (рифаксимин 1200 мг в сутки).
4. Разработанный алгоритм дифференциальной терапии с учетом полученных данных подтверждает эффективность выработанных схем на основе динамики клинических симптомов, копрологического исследования и ИМТ.

Апробация работы

Основные положения диссертации представлены на IX, X, XIV, XVI Российских гастроэнтерологических неделях (Москва, 2003; 2004; 2008; 2010), V и IX Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием (Красноярск, 2005; 2009), XI и XII Российских конференций «Гепатология сегодня» (Москва, 2006; 2007).

Апробация состоялась 16 декабря 2010 года на совместном заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета и отделения заболеваний поджелудочной железы ЦНИИ гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы.

Личный вклад автора

Автором лично было обследовано 140 пациентов ХП различной этиологии с ВНПЖ. Проведены: полное клиническое обследование пациентов; составлены протоколы клинического, эндоскопического, ультразвукового исследований, суточной рН-метрии, ¹³С- и водородного дыхательных тестов, эластазного теста, копрограммы; статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов; оценена эффективность выработанной дифференцированной терапии ВНПЖ у больных различными этиологическими формами ХП.

Внедрение

Результаты исследования внедрены в педагогический процесс кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава», в практику работы гастроэнтерологического отделения ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО «Российские железные дороги».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 3 работы, в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 182 странице машинописного текста и состоит из оглавления, введения, четырех глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы, который включает в себя 252 источника, в том числе 103 отечественных и 149 иностранных. Диссертация иллюстрирована 36 рисунками, 26 таблицами.

Материал и методы исследования

На базе консультативно-диагностического и гастроэнтерологического отделений ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» было проведено перекрестное клиническое исследование (1 этап) с целью определения эффективности монотерапии различными полиферментными препаратами панкреатина ВППЖ у больных ХП, а также уточнения причин низкой эффективности используемой монотерапии с учетом особенностей патогенеза экзокринной недостаточности ПЖ и разработка схем дифференцированной терапии ВППЖ. На 2 и 3 этапах было проведено простое сравнительное исследование с целью оценки эффективности разработанной дифференцированной терапии ВППЖ у больных ХП. В исследование включено 140 больных ХП, в том числе 68 мужчин (48,6%) и 72 женщины (51,4%) со средним возрастом $45,7 \pm 2,0$ лет. В качестве контрольной группы (КГ) обследовано 30 здоровых лиц со средним возрастом $39,5 \pm 3,7$ лет. Длительность анамнеза ХП составила в среднем $7,4 \pm 2,8$ лет (от 1 года до 10 лет).

Критерии включения в исследование. Диагноз ХП считали доказанным, и пациент включался в исследование, при наличии одного и более признаков из каждой группы критериев (критерии 1-3) в сочетании с критериями 4 и 5: 1.- клинические проявления экзокринной недостаточности ПЖ - нарушения стула, стеаторея, вздутие живота; 2.- анамнестические критерии ХП - регулярное употребление алкоголя (более 100 г/сут) и табакокурение в течение нескольких лет и/или доказанная патология билиарного тракта, документированный острый панкреатит (ОП) в анамнезе

(один и более признаков из каждой группы критериев); 3.- «лучевые» признаки ХП - изменение размеров ПЖ, дилатация главного панкреатического протока (ГПП) более 2 мм и/или повышение эхогенности стенок, неровность контуров и неоднородность паренхимы ПЖ, конкременты или кальцификация паренхимы ПЖ; 4.- прогрессирование трофологической недостаточности при адекватном калораже рациона в отсутствие других объективных причин похудения; 5.- информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования. В исследовании не включались / исключались пациенты, имеющие любой из нижеприведенных критериев: клиничко-инструментальные и лабораторные признаки ОП; наличие гепатита, цирроза печени любой этиологии; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в любой форме, требующая применения ИПП в любом режиме; обострение язвенной болезни желудка и/или ДПК; субкомпенсированный или декомпенсированный рубцово-язвенный стеноз выходного отдела желудка и ДПК; острые эрозии гастродуоденальной зоны любой этиологии; синдром Золлингера-Эллисона; состояние после резекции желудка, гастрэктомии; ваготомии; обструктивный и аутоиммунный ХП; синдром мезентериальной ишемии; любые другие причины хронической диареи (глютеновая энтеропатия, лактазная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника и др.); сопутствующий прием препаратов, влияющих на тонус сфинктера Одди: антагонистов кальциевых каналов, нитратов и/или препаратов, прямо влияющих на экзокринную панкреатическую секрецию (октреотид); тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистая, почечная недостаточность, сахарный диабет и др.); любые опухолевые (злокачественные) заболевания органов пищеварения и других локализаций, химиотерапия и лучевая терапия в анамнезе; гиперчувствительность к лекарственным препаратам, используемым в схемах терапии; беременность и лактация; одновременное участие в других клинических исследованиях; любые жалобы, в том числе основные требующие экстренных мер, наркотических

анальгетиков и т.п.; полный ответ на заместительную монотерапию препаратом панкреатина после проведения 1 этапа исследования.

Всем больным проведено клиническое (жалобы, анамнез, физикальное исследование, определение индекса массы тела - ИМТ), лабораторное и инструментальное обследование, включающее клинический анализ крови (абсолютное число лимфоцитов) на всех этапах исследования, биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, гаммаглутамилтрансфераза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), амилаза, панкреатическая амилаза, липаза) на всех этапах исследования, УЗИ органов брюшной полости на 1 и 3 этапах исследования, ЭГДС до включения в исследование, копрограмма с целью определения нейтрального жира на всех этапах исследования, ^{13}C – дыхательный тест на всех этапах исследования с целью определения адекватности дозы используемого ферментного препарата (инфракрасный анализатор IRIS-DOC, Wagner Analysen Technik, Германия). Дыхательный тест проводили в Московском Медицинском центре НИИ биомедхимии РАМН.

Для объективной оценки симптомов использовали условную 4-х балльную шкалу количественной оценки основных симптомов; субъективная оценка симптомов и их динамики проводилась при помощи 10-ти балльной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). *Выраженность болевого абдоминального синдрома*: 0 баллов (0 баллов по ВАШ) – нет болей; 1 балл (1-2-3 - по ВАШ) – минимальные боли постоянные или эпизодические, не требующие анальгетиков, не нарушающие сон; 2 балла (4-5-6 - по ВАШ) - умеренные, непостоянные боли, требующие эпизодического применения ненаркотических анальгетиков; 3 балла (7-8 - по ВАШ) - несильные постоянные боли или сильные непостоянные, постоянный прием анальгетиков, иногда наркотических; нарушение сна; возможны периоды некоторого облегчения; 4 балла (9-10 - по ВАШ) - постоянные сильные боли с постоянным приемом наркотических анальгетиков, с минимальными периодами облегчения или без них. *Выраженность метеоризма*: 0 баллов (0 баллов по ВАШ) – симптом

отсутствует; 1 балл (1-2 - по ВАШ) - симптом слабо выраженный (редкие эпизоды, не требующие приема лекарств); 2 балла (3-4 - по ВАШ) - симптом умеренно выраженный (требует эпизодического приема лекарств, но существенно не нарушает дневную активность больного); 3 балла (5-6 - по ВАШ) - симптом выраженный (требует перерыва выполнения обычной деятельности, постоянного приема лекарств); 4 балла (7-8-9-10 - по ВАШ) - симптом ярко выраженный, требующий постоянного приема лекарств). Для оценки частоты стула также использовалась бальная система по ВАШ: 0 баллов - нет стула; 1 балл – стул 1- 2 раза в сутки, оформленный; 2 балла – стул 1-2 раза в сутки, неоформленный; 3 балла – стул 3 раза в сутки, неоформленный; 4 балла – стул 4 раза и более в сутки, неоформленный.

1-й этап проводился по классической методике перекрестного исследования. Больных разделили на 2 подгруппы (А, Б) по 70 человек в каждой. Перекрестное исследование проходило в 2 этапа (1а и 1б субэтапы по 14 дней каждый) с «отмывочным» периодом (7 дней). Всем больным проводилось комплексное лабораторно-инструментальное обследование параллельно с монотерапией ферментным препаратом, в том числе и в «отмывочном» периоде. Перед назначением ферментного препарата всем пациентам проводились копрологическое исследование и ^{13}C дыхательный тест. На 1а субэтапе (1 этап) группа А в качестве монотерапии получала минимикросферический препарат панкреатина (Креон 10000), а группа В – таблетированный панкреатин (Мезим-форте 10000) (из расчета 50000 ЕД FIP липазы в сутки). На 1б субэтапе (1 этап) группа А в качестве монотерапии получала таблетированный панкреатин (ТП), а группа Б – минимикросферический препарат панкреатина (ММСП). Эффективность монотерапии ферментными препаратами оценивали по клинико-лабораторным данным проявлений панкреатической недостаточности (динамика жалоб, результатов проведения ^{13}C - дыхательного теста и копрологии). По результатам перекрестного исследования была определена эффективность монотерапии

различными полиферментными препаратами и наиболее эффективный препарат, включали в последующие схемы терапии.

Для выявления причин низкой эффективности заместительной монотерапии препаратами панкреатина у больных с различными этиологическими формами ХП и разработки схем дифференцированной терапии ВНПЖ в конце 1а субэтапа (с 10 дня) и в «отмывочный» период проводилось дообследование больных с отсутствием 100% редукцией жалоб (n=112) с целью уточнения этио-патогенетических механизмов синдрома ВНПЖ: 1- суточная рН-метрия (n=112) с низведением дистального датчика в ДПК для выявления ацидификации ДПК (ацидогастрометр АГМ 24 ПМ «Гастроскан-24»); 2- водородный дыхательный тест (водородный анализатор ЕС 60 GASTROLYZER 2, Великобритания) для выявления СИБР (n=74) и определение эластазы-1 кала (n=112) (с помощью наборов «ELISA» фирмы «Schebo Biotech», Германия) для определения степени экзокринной недостаточности и подбора адекватной дозы ферментного препарата проводились по мере уменьшения диареи до 2-х раз в день; 3- пациентам с диареей больше 2-х раз в сутки вместо водородного дыхательного теста проводилось дуоденальное зондирование с посевом порции А (n=38), поскольку чувствительность водородного дыхательного теста у таких пациентов снижается.

По результатам данных дообследования пациентов определены наиболее частые причины низкой эффективности или неэффективности заместительной ферментной терапии, в выбранных дозах: ацидификация ДПК, СИБР, снижение фекальной эластазы кала-1 ниже 199 мкг/г кала. После чего больным была рекомендована индивидуальная терапия сроком на 2 недели: включение ИПП (омепразол 40 мг в сутки) и/или антибактериального препарата (рифаксимин 400 мг x 3 раза в сутки - 7 дней) и/или увеличение дозы ферментного препарата (в зависимости от результатов теста эластазы-1 кала).

На 2 и 3 этапах (14 дней и 6 месяцев соответственно) проводился анализ

эффективности разработанной дифференцированной терапии ВПЖ у больных ХП по результатам полученных клинико-инструментальных данных.

Характеристика больных, включенных в исследование. Болевой абдоминальный синдром присутствовал у 134 (95,7%) из 140 пациентов с интенсивностью в среднем $1,4 \pm 0,1$ балла по объективной 4-х бальной шкале и $3,2 \pm 0,33$ балла по шкале ВАШ. Жалобы на метеоризм предъявляли 128 (91,4%) из 140 больных с интенсивностью $1,9 \pm 0,13$ и $3,2 \pm 0,3$ баллов, соответственно. Нарушения стула (неоформленный стул чаще 2-х раз в сутки) выявлены у 124 (88,6%) из 140 пациентов, диарея была выявлена у 74 (59,7%) из них. Средняя частота стула у 140 включенных пациентов составила $2,6 \pm 0,08$ балла. Стеаторея была обнаружена у 98 (70%) из 140 обследуемых больных с выраженностью в $3,0 \pm 0,09$ балла. У 73 (52,1%) из 140 больных зафиксировано похудание, средняя потеря массы тела составила $4,2 \pm 1,6$ кг, средний ИМТ составлял $23,4 \pm 1,2$ кг/м² (т.к. в исследование вошли 20 пациентов с избыточной массой тела и 10 пациентов с ожирением 1 степени).

Наиболее выраженные структурные изменения паренхимы ПЖ по данным УЗИ (деформация ПЖ, увеличение части или всего органа, «сморщивание» ПЖ, кальцификация ПЖ) были характерны для больных идиопатическим, алкогольным и смешанным ХП, чем для больных билиарнозависимым ХП ($p < 0,05$). Средние значения общего белка, альбумина крови и абсолютного числа лимфоцитов у больных ХП были снижены, а ГГТ, ЩФ и панкреатических ферментов – увеличены (отличия достоверны относительно контроля, $p < 0,05$). Всем больным был проведен ¹³С дыхательный тест с тестовым завтраком, содержащим природно-обогащенный ¹³С-крахмал (был отмечен разброс результатов от нормальных и субнормальных значений до отрицательных значений накопленной дозы по сравнению с нормальными показателями КГ), по результатам которого на разных этапах исследования производилась оценка эффективности дозы принимаемого фермента.

Полученные результаты и их обсуждение

1 этап исследования. В ходе 1 этапа (перекрестного сравнительного исследования) мы получили статистически достоверные преимущества эффективности ММСП по сравнению с ТП в эквивалентных по липазе дозах в контроле болевого абдоминального синдрома ($1,02 \pm 0,02$ и $1,17 \pm 0,04$ баллов соответственно; $p < 0,05$), метеоризма ($1,22 \pm 0,04$ и $1,46 \pm 0,05$ баллов соответственно; $p < 0,05$) и нарушения стула ($1,8 \pm 0,09$ и $2,1 \pm 0,11$ баллов соответственно; $p < 0,05$), что четко коррелировало и с субъективным улучшением по шкале ВАШ (рис.1). Аналогично, стеаторея также статистически достоверно реже выявлялась у больных, принимавших ММСП, чем ТП ($2,1 \pm 0,11$ и $2,53 \pm 0,12$ баллов соответственно; $p < 0,05$). По результатам ^{13}C - дыхательного теста, получены статистически достоверные данные лучшего накопления дозы у больных принимавших ММСП, чем у пациентов использующих ТП ($p < 0,05$).

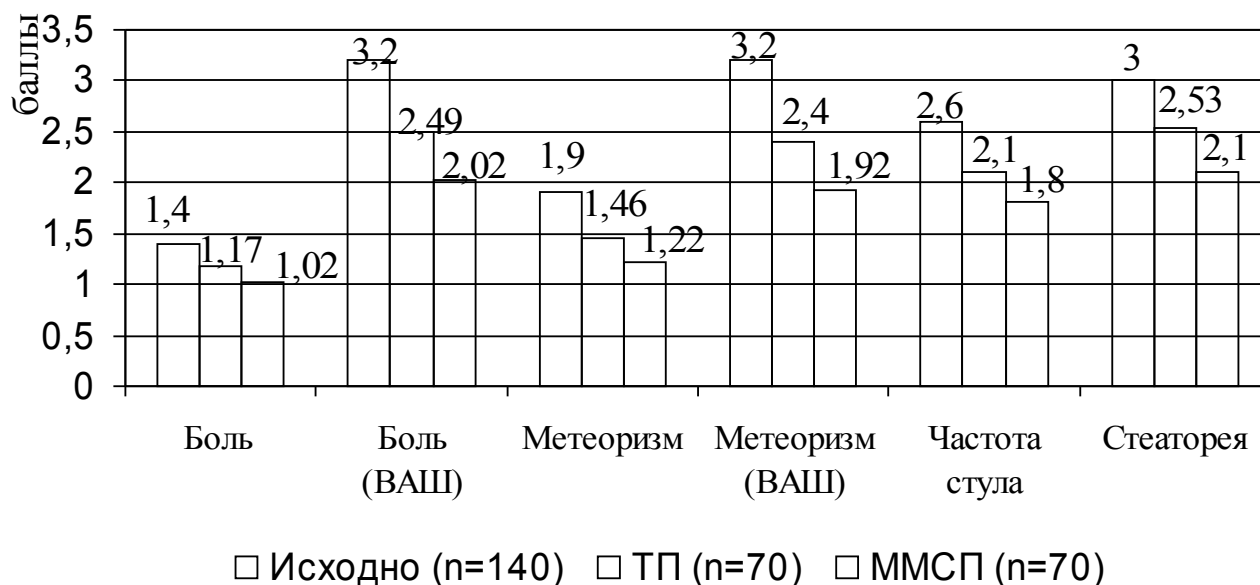


Рисунок 1. Динамика выраженности болевого абдоминального и диспепсического синдромов и стеатореи в баллах на 1 этапе исследования (разница между всеми показателями статистически достоверна; $p < 0,05$).

Редукция маркеров ВВПЖ произошла в 18% случаев у больных билиарнозависимым ХП, в 13,6% случаев - у больных алкогольным ХП, в 20,6%

случаев - у больных смешанным ХП, в 25% случаев - у больных идиопатическим ХП. Вероятно, у этих 25 больных причиной развития ВНПЖ был изолированный СИБР, для коррекции которого достаточно минимальной дозы ферментного препарата 50000 ЕД FIP липазы в сутки, также стеаторея была выражена в наименьшей степени и было возможным достигнуть ее редукции вышеуказанными дозами ферментного препарата. В связи с полным купированием клинических симптомов в течение 2-х недель, больные исключены из дальнейшего исследования, так как не нуждались в дальнейшей поддерживающей терапии препаратами панкреатина. У оставшихся 115 пациентов используемая доза ферментного препарат была недостаточна для достижения купирования симптомов ВНПЖ и стеатореи из-за наличия вторичных механизмов развития ВНПЖ у этих больных. Также 3 пациента отказались от дальнейшего обследования.

С целью определения причин низкой эффективности монотерапии ферментным препаратом на 1 этапе исследования в «отмывочный» период мы проводили эластазный тест, суточную рН-метрию, водородный дыхательный тест или дуоденальное зондирование с посевом порции А, поскольку они позволяют выявить большинство механизмов ВНПЖ. Мы выявили следующее:

1. неадекватно низкие дозы панкреатина в перекрестном исследовании, что подтверждено средними низкими значениями эластазного теста. Так, у 84 (75%) из 112 пациентов средние показатели теста были ниже нормальных значений ($128,5 \pm 1,9$ мкг/г), что свидетельствовало о необходимости использования значительно больших, нежели чем были выбраны нами на 1 этапе, доз ферментного препарата. И только 28 (25%) из 112 пациентов получали ферментный препарат в адекватной дозе по данным эластазного теста (более 200 мкг/г, в среднем - $425,2 \pm 23,1$). Однако у всех них, несмотря на адекватную дозу панкреатина, сохранялись жалобы, и регистрировалась стеаторея по нейтральному жиру в копрограмме, что говорило о наличии вторичных механизмов, приводящих к инактивации липазы и персистенции

ВНПЖ у этих больных;

2. СИБР был установлен в 25% случаев из 112 обследованных пациентов, при межгрупповом анализе выявлялся статистически достоверно чаще у больных билиарнозависимым ХП;

3. ацидификация ДПК была обнаружена в 8% случаев из 112 обследованных пациентов, причем у всех этих больных были зарегистрированы низкие значения эластазного теста. При межгрупповом анализе было статистически достоверно установлено, что ацидификация ДПК встречалась только у 24,3% больных алкогольным ХП;

4. в 64,3 % случаев из 112 пациентов была выявлена ВНПЖ смешанного характера, которая являлась основной причиной клинической манифестации ВНПЖ и низкой эффективности монотерапии ферментным препаратом.

Частота регистрации выявленных причин ВНПЖ у больных ХП отражена в таблице 1.

Таблица 1

Причины ВНПЖ у больных с различными формами ХП

Выявленные причины ВНПЖ	Встречаемость признака (M±m %)				
	БП (n=40)	АП (n=37)	СП (n=26)	ИП (n=9)	Всего (n=112)
	1	2	3	4	5
СИБР	70,0±7,2% ²	0%	0%	0%	25,0±4,1%
Снижение эластазы-1 кала <199 мкг/г	0%	8,1±4,5% ⁰	0%	0%	2,7±1,5%
Ацидификация ДПК + снижение эластазы-1 кала <199 мкг/г	0%	24,3±7,0% ⁰	0%	0%	8,0±2,6%
Снижение эластазы-1 кала <199 мкг/г + СИБР	12,5±5,2% ²	5,4±3,7% ¹³	15,4±7,2% ²	44,4±17,6%	13,4±3,2%
Ацидификация ДПК + снижение эластазы-1 кала <199 мкг/г + СИБР	17,5±6,0% ²³	62,2±8,0% ¹³	84,6±7,2% ¹²	55,6±17,6%	50,9±4,7%

Примечание: БП - билиарнозависимый ХП, АП – алкогольный ХП, СП –

смешанный ХП, ИП – идиопатический ХП. ¹- достоверность отличий от значений в 1 столбце ($p < 0,05$); ²- достоверность отличий от значений в 2 столбце ($p < 0,05$); ³- достоверность отличий от значений в 3 столбце ($p < 0,05$).

При межгрупповом анализе причин ВНПЖ установлено, что изолированная первичная ВНПЖ (снижение эластазы -1 кала < 199 мкг/г) диагностирована только у 8,1% больных алкогольным ХП. ВНПЖ, обусловленная сочетанием ацидификации ДПК (снижение продукции бикарбонатов ПЖ) и снижением эластазы – 1 кала < 199 мкг/г, обнаружена только у 24,3% больных алкогольным ХП. Вторичная ВНПЖ, обусловленная развитием СИБР (нарушение ритма желчевыделения и снижения бактерицидной мощности дуоденального барьера), выявлена у 70% больных билиарнозависимым ХП. Смешанный характер ВНПЖ, обусловленный присоединением вторичных механизмов (развитие СИБР, ацидификация ДПК) к структурным изменениям паренхимы ПЖ (первичная ВНПЖ), обнаружен в 100% случаев у больных сочетанной и идиопатической формами ХП и статистически достоверно более часто встречался у больных алкогольным ХП, чем у билиарнозависимым ХП ($67,6 \pm 7,7\%$ и $30,0 \pm 7,2\%$ соответственно; $p < 0,05$). При развитии ВНПЖ смешанного характера в 50,9% случаев выявлялось сочетание снижения эластазы-1 кала ниже 199 мкг/г, СИБР и ацидификации ДПК, достоверно чаще у больных смешанным, чем билиарнозависимым ХП ($84,6 \pm 7,2\%$ и $17,5 \pm 6,0\%$ соответственно; $p < 0,05$). В 13,4% случаев определялось сочетание СИБР и снижение эластазы-1 кала ниже 199 мкг/г, статистически достоверно чаще у больных смешанным и билиарнозависимым ХП, чем алкогольным ХП ($15,4 \pm 7,2\%$, $12,5 \pm 5,2\%$ и $5,4 \pm 3,7\%$ соответственно; $p < 0,05$).

Поэтому в целом основные патофизиологические механизмы развития ВНПЖ у пациентов с различными этиологическими формами ХП весьма близки и в большей степени имели смешанный характер.

1 этап заканчивался назначением дифференциальной терапии 112 пациентам, согласно выявленным причинам ВНПЖ сроком на 2 недели: ММСП

в дозировке, рассчитанной по результатам эластазного теста и/или ИПП (омепразол 40 мг в сутки) и/или рифаксимин 1200 мг в сутки – 7 дней.

2 этап исследования. Как видно из рисунка 2 мы получили статистически достоверные преимущества эффективности индивидуального лечения по сравнению с монотерапией ММСП в редукции болевого абдоминального синдрома ($8,0 \pm 2,6\%$ и $73,6 \pm 3,7\%$ соответственно; $p < 0,05$), метеоризма ($7,1 \pm 2,4\%$ и $70,7 \pm 3,8\%$ соответственно; $p < 0,05$), нарушения стула ($22,3 \pm 3,9\%$ и $66,4 \pm 4,0\%$ соответственно; $p < 0,05$) и стеатореи ($25,0 \pm 4,1\%$ и $47,9 \pm 4,2\%$ соответственно; $p < 0,05$). Прибавка в массе тела к концу 2 этапа в среднем составила $2,1 \pm 0,24$ кг.

Результаты ^{13}C -дыхательного теста подтверждают правильность выбора и адекватность дозы ферментного препарата статистически достоверным повышением результатов теста у больных после индивидуального лечения, по сравнению с результатами теста после монотерапии ферментами ($p < 0,05$).



Рисунок 2. Динамика частоты регистрации болевого абдоминального и диспепсического синдромов и стеатореи на 1 и 2 этапах исследования (разница между исходными эквивалентными показателями, и показателями статистически достоверна; $p < 0,05$).

После проведения индивидуальной терапии отмечена нормализация показателей белково-энергетической недостаточности (общего белка, абсолютного числа лимфоцитов), ГГТ, ЩФ и панкреатической

гиперферментемии, зафиксированные в начале 2 этапа (разница между показателями после лечения ММСП и после индивидуального лечения статистически достоверна; $p < 0,05$).

Таким образом, подобранная индивидуальная терапия показала свою большую эффективность в купировании маркеров ВМПЖ (метеоризм, диарея, стеаторея) и болевого абдоминального синдрома. Также полученные достоверные данные об увеличении числа больных с прибавкой в массе тела, уменьшение частоты регистрации метеоризма и нарушения стула свидетельствовали об адекватной дозе используемого ферментного препарата, что было подтверждено результатами ^{13}C -дыхательного теста.

После окончания 2 этапа из исследования выбыли 28 пациентов с полной редукцией клинико-лабораторных маркеров ВМПЖ, с нормальными показателями эластазы-1 кала, что не требовало продолжения заместительной ферментной терапии, а также 1 пациент с диагностированной глютеновой энтеропатией, согласно критериям исключения. Оставшимся в исследовании 83 пациентам, несмотря на отсутствие у большинства из них жалоб, рекомендовали продолжить схему индивидуальной терапии в течение 6 месяцев: ММСП в дозировке, рассчитанной по результатам эластазного теста в сочетании с ИПП (омепразол 20 мг в сутки) или без.

3 этап исследования. Из 74 пациентов, явившихся на контрольное обследование, 41 (55,4%) больной соблюдали схему рекомендованного лечения (подгруппа А), а 33 (44,6%) пациента показали низкий комплаенс в виду нерегулярного приема препаратов, произвольной замены рекомендованного ферментного препарата на другие препараты, либо полной отмены терапии (подгруппа Б). 9 пациентов не явились на контрольное обследование и были исключены из дальнейшего анализа. Как видно из рисунка 3 в подгруппе Б достоверно чаще чем в подгруппе А регистрировались рецидивирование болевого абдоминального синдрома, метеоризма, нарушения стула и стеатореи ($p < 0,05$).



Рисунок 3. Динамика частоты регистрации болевого абдоминального и диспепсического синдромов и стеатореи на 2 и 3 этапах исследования (разница между всеми показателями статистически достоверна; $p < 0,05$).

В подгруппе А увеличились показатели ИМТ по сравнению с подгруппой Б, где дефицит веса стал больше у 6 (18,2%) из 33 пациентов в среднем на $4,0 \pm 2,0$ кг. У 10 (30,3%) пациентов в подгруппе Б произошло снижение индекса в интервале 18,4-16,5, что говорило о выраженном дефиците массы тела и подтверждало существенные изменения нутритивного статуса. Кроме того у больных подгруппы Б через 6 месяцев наблюдения было отмечено достоверное снижение уровня общего белка, альбумина, абсолютного числа лимфоцитов, что свидетельствовало о сохраняющейся и прогрессирующей трофологической недостаточности у этих больных, требующей интенсивной медикаментозной коррекции. Таким образом, невыполнение данных рекомендаций, включая прием ТП, не предотвращало прогрессирование нутритивной недостаточности у больных ХП.

При динамическом контроле УЗИ органов брюшной полости в подгруппе Б было отмечено достоверно более частое развитие структурных изменений в ПЖ, чем в подгруппе А, что косвенно свидетельствует о прогрессировании ХП ($p < 0,05$).

Результаты ^{13}C -дыхательного теста показали, что у больных подгруппы А,

использовавших ММСП, показатели накопления дозы практически совпали с данными теста КГ, и достоверно превышали результаты теста подгруппы Б ($p < 0,05$). Проведенное исследование подтверждает, что именно современные ферментные препараты (ММСП) могут длительное время корректировать нарушение ВППЖ.

Таким образом, подобранная индивидуальная терапия с учетом вторичных механизмов развития ВППЖ показала свою большую эффективность в редукции болевого абдоминального и диспепсического синдромов, стеатореи, а также привела к улучшению трофологического статуса у больных различными формами ХП.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов хроническим панкреатитом, протекающим с синдромом экзокринной недостаточности поджелудочной железы, достоверно более эффективно уменьшает выраженность болевого абдоминального и диспепсического синдромов, а также стеатореи использование в качестве заместительной монотерапии минимикросферических препаратов панкреатина, по сравнению с использованием таблетированных форм панкреатина.

2. С помощью комплексного обследования (суточная рН-метрия, дыхательный водородный тест или дуоденальное зондирование с посевом порции А, эластазный тест) определены причины низкой эффективности заместительной ферментной монотерапии (первичная внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, ацидификация двенадцатиперстной кишки, развитие синдрома избыточного бактериального роста), что позволило скорректировать лечение синдрома внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом.

3. Синдром внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы любой этиологии требует исходного назначения высоких доз минимикросферических препаратов панкреатина (25000-40000 ЕД липазы на прием пищи), а при недостаточной эффективности – учет значимости

вторичных механизмов экзокринной панкреатической недостаточности.

4. При анализе механизмов развития экзокринной панкреатической недостаточности у больных хроническим панкреатитом показано, что в 2,7% случаев развивается первичная экзокринная недостаточность поджелудочной железы, характеризующаяся изолированным снижением эластазы -1 кала ниже 199 мкг/г. Изолированная вторичная внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы развивается в 33% случаев обусловлена наличием синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке или ацидификацией двенадцатиперстной кишки. Но чаще всего (в 64,3% случаев) имеет место смешанный характер экзокринной недостаточности поджелудочной железы (снижение эластазы-1 кала ниже 199 мкг/г и/или синдром избыточного бактериального роста и/или ацидификация двенадцатиперстной кишки).

5. У больных билиарнозависимым хроническим панкреатитом в 70% случаев экзокринная недостаточность поджелудочной железы имеет вторичный характер (за счет развития синдрома избыточного бактериального роста) и в 30% случаев - смешанный характер. У больных алкогольным хроническим панкреатитом в 8,1% случаев внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы носит первичный характер, в 24,3% случаев первичная экзокринная недостаточность поджелудочной железы сочетается с ацидификацией двенадцатиперстной кишки, а в 67,6% случаев внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы имеет смешанный характер. Для больных смешанным и идиопатическим хроническим панкреатитом в 100% случаев экзокринная недостаточность поджелудочной железы носит смешанный характер.

6. С учетом выявленных причин, уменьшающих эффективность монотерапии ферментами (ацидификация двенадцатиперстной кишки, синдром избыточного бактериального роста, низкая доза панкреатина) индивидуальная коррекция лечения в виде добавления в схему терапии ингибитора протонной

помпы, и/или кишечного антисептика, и/или увеличение дозы минимикросферического препарата панкреатина приводят к достоверной редукции маркеров внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

7. Длительное использование подобранных доз минимикросферических препаратов панкреатина в сочетании с подходами к коррекции вторичных механизмов внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы приводит к достоверной редукции маркеров экзокринной недостаточности поджелудочной железы (болевого абдоминального и диспепсического синдромов, стеатореи), а также улучшению трофологического статуса, что подтверждает эффективность выработанных схем индивидуальной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В качестве заместительной ферментной терапии у больных хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы целесообразно использовать ферментные препараты 4 поколения (минимикросферические препараты панкреатина) в дозе, рассчитанной по данным эластазы -1 кала или в стартовой дозе не менее 100000 ЕД FIP липазы в сутки.

2. В случае недостаточной эффективности монотерапии минимикросферическими препаратами панкреатина для определения механизма развития внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы рекомендовано проводить суточную рН-метрию, водородный дыхательный тест и/или дуоденальное зондирование с посевом порции А на фоне ферментной заместительной терапии, а также анализ эластазы-1 кала.

3. При недостаточной эффективности ферментной терапии схема лечения должна быть индивидуализирована за счет дополнительного назначения препаратов, влияющих на звенья патогенеза экзокринной недостаточности поджелудочной железы. В случае ацидификации двенадцатиперстной кишки добавлять в схему терапии ингибитор протонной помпы (омепразол 40 мг в

сутки или аналоги - длительно), при доказанном синдроме избыточного бактериального роста - рифаксимин в дозе 1200 мг/сутки в течение 7 дней; или комбинацию из вышеуказанных препаратов.

4. Для больных с билиарнозависимой формой хронического панкреатита в первую очередь характерно развитие вторичной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, обусловленной синдромом избыточного бактериального роста. Поэтому к заместительной ферментной терапии рекомендовано добавлять кишечный антисептик, а в случае низкой эффективности этой схемы включение ингибитора протонной помпы.

5. У пациентов с алкогольной формой хронического панкреатита внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы имеет смешанный, реже вторичный и первичный характер. Поэтому к заместительной ферментной терапии рекомендуют добавлять ингибитор протонной помпы, а в случае низкой эффективности - кишечный антисептик.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. А.Н. Казюлин, Ю.А. Кучерявый, И.Н. Никушкина, Е.А. Демочко, А.В. Свиридова. Оценка эффективности омепразола в комплексной терапии хронического панкреатита по данным суточного рН-мониторирования // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2003. - №5. – Том XIII. – Приложение № 21. – Материалы IX Российской Гастронедели 20-23 октября 2003 г. – С.75.

2. А.Н. Казюлин, Ю.А. Кучерявый, Е.А. Демочко, А.В. Свиридова. Повышение эффективности заместительной ферментной терапии у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы при использовании ингибиторов протонной помпы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2004. - №5. – Том XIV. – Приложение № 23. – Материалы X Российской Гастронедели 25-28 октября 2004 г. – С.67.

3. И.В. Маев, А.Н. Казюлин, Ю.А. Кучерявый, А.В. Свиридова, Е.А. Демочко. Оценка антисекреторного действия омепразола и рабепразола у больных

хроническим панкреатитом // Клинико-Эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения. – 2005. – Материалы Пятой Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием / Под ред. д.м.н. проф. Цуканова В.В. и д.м.н. проф. Салминой А.Б. – Красноярск, – 2005. – С. 25-27.

4. А.Н. Казюлин, Ю.А. Кучерявый, А.В. Свиридова, Е.А. Сальникова. Особенности диагностики и лечения внешнесекреторной недостаточности у больных с хроническим билиарнозависимым панкреатитом // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2006. - №1. – Том XVI. – Приложение № 27. – Материалы XI Российской конференции «Гепатология сегодня» 27-29 марта 2006 г. – С.86.

5. Ю.А. Кучерявый, И.В. Маев, А.Н. Казюлин., Е.А. Сальникова, А.В. Свиридова, Е.И. Овлащенко, А.Б. Москалева. Оценка трофологического статуса у больных хроническим билиарнозависимым панкреатитом в рамках ретроспективного исследования // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2007. - №1. – Том XVII. – Приложение № 29. – Материалы XII Российской Конференции «Гепатология сегодня» 19-21 марта 2007 г. – С.83.

6. И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, А.В. Свиридова. Возможности фармакотерапии в купировании болевого абдоминального синдрома у больных хроническим панкреатитом // **Экспериментальная клиническая гастроэнтерология.** – 2007. - №6. – С.103-109.

7. С.И. Рапопорт, И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Н.И. Шубина, Н.Ю. Стукова, А.В. Свиридова, Н.В.Семенова, А.И. Арчаков, И.В. Трошина. ¹³C Дыхательный тест в коррекции заместительной ферментной терапии при тяжелой панкреатической недостаточности // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2008. - №5. – Приложение № 32. – Материалы XIV Российской Гастронедели 6-8 октября 2008 г. – С.77.

8. И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, А.В. Свиридова. Панкреатиты: от определения к единству патологических процессов // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения. Материалы

девятой Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием / Под ред. д.м.н. проф. Цуканова В.В. и д.м.н. проф. Салминой А.Б. – Красноярск, – 2009. – С. 255-265.

9. И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, А.В. Свиридова, А.А. Самсонов, Т.С. Оганесян, А.Н. Казюлин, Е.С. Вьючнова, И.В. Трошина, С.В. Черемушкин, А.Ю. Гончаренко. Эффективность лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы различными препаратами панкреатина // **Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.** – 2010. - №6. – С. 29-37.

10. Ю.А. Кучерявый, И.В. Маев, Т.С. Оганесян, Н.С. Куликовская, А.В. Свиридова, Н.Н. Устинова, А.Б. Москалева, И.В. Трошина. Фармакоэкономическое исследование двух режимов заместительной ферментной терапии у больных хроническим панкреатитом с панкреатогенной экзокринной недостаточностью // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2010. - №5 – Приложение № 36. – Материалы XVI Российской Гастронедели 11-13 октября 2010 г. – С.64.

11. И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, А.В. Т.С. Оганесян, А.В. Свиридова, И.В. Трошина, Н.Н. Устинова, А.Б. Москалева. Заместительная ферментная терапия экзокринной панкреатической недостаточности различными препаратами панкреатина: ретроспективное фармакоэкономическое исследование // **Фарматека.** – 2010. - №10. – С.68-75.