

Некоторые аспекты лечения больных после операций на поджелудочной железе

Л.В.Винокурова[✉], Д.С.Бордин, Е.А.Дубцова, К.А.Никольская, А.В.Смирнова, Г.Г.Варванина

ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы. 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

Цель: исследовать функциональное состояние поджелудочной железы (ПЖ) у больных после резекционных операций на ПЖ по поводу осложненного хронического кальцифицирующего панкреатита (ХКП) и новообразований ПЖ.

Обследованы 52 больных: 30 пациентов с ХКП, 16 из которых подверглись хирургическому лечению, и 22 пациента после резекционных операций по поводу новообразований ПЖ. Контрольную группу составили 20 человек, не страдающих заболеваниями органов пищеварения.

Уровень С-пептида больных ХКП во всех группах исследуемых был достоверно снижен по сравнению с контрольным значением. Не получено достоверной разницы между группами, получавшими консервативное и хирургическое лечение (14 и 16 больных соответственно). Причем разницы не было как по всей группе с хирургическим лечением, так и между подгруппами с разными видами оперативного лечения (дренирующие, резекционные, резекционно-дренирующие операции). Аналогичные данные получены при исследовании экзокринной функции ПЖ (фекальная эластаза 1).

Установлено, что уровень С-пептида для оперированных по поводу рака ПЖ составил $0,9 \pm 0,3$ мкг/г и $1,9 \pm 0,3$ мкг/г – для группы контроля, т.е. выявлено достоверное снижение С-пептида ($p=0,0005$). Однако данное исследование носило ограниченный характер и требует расширения.

Сделан вывод, что при ХКП на фоне осложненного течения и хирургических вмешательств развивается функциональная недостаточность ПЖ (как экзокринная, так и эндокринная). При этом хирургическое лечение не оказывает влияния на процесс развития функциональной недостаточности ПЖ.

Ключевые слова: хронический панкреатит, экзокринная функция, сахарный диабет, фекальная эластаза, С-пептид, рак поджелудочной железы.

[✉]vinokurova1952@mail.ru

Для цитирования: Винокурова Л.В., Бордин Д.С., Дубцова Е.А. и др. Некоторые аспекты лечения больных после операций на поджелудочной железе. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 38–41.

Some aspects of the treatment of patients after surgery on the pancreas

L.V.Vinokurova[✉], D.S.Bordin, E.A.Dubtsova, K.A.Nikolskaia, A.V.Smirnova, G.G.Varvanina

Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Department of Health of Moscow. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 86

Objective: to investigate the functional state of the pancreas (P) in patients after resection of pancreas operations for complications of chronic pancreatitis calcification (CPC), and tumors of the pancreas.

The study included 52 patients: 30 CPC patients, 16 of which were subjected to surgical treatment, and 22 patients after resection surgery for tumors of the pancreas. The control group consisted of 20 people, not suffering from diseases of the digestive system.

The level of C-peptide in CPC patients in all studied groups was significantly reduced in comparison with the control value. No significant difference between the groups treated with conservative and surgical treatment (14 and 16 patients, respectively) was noted. And the difference was not as the whole group with surgery and between subgroups with different types of surgical treatment (draining, resection, resection-draining operation). Similar results were obtained in studies of exocrine pancreatic (fecal elastase 1).

The level of C-peptide for surgery for pancreatic cancer was $0,9 \pm 0,3$ mg/g and $1,9 \pm 0,3$ mg/g for the control group, that is, there was a significant decrease in C-peptide ($p=0.0005$). However, this study was limited and required further expansion.

It is concluded that the CPC on the background of complicated surgeries and developing functional insufficiency of the pancreas (exocrine like and endocrine). This surgery does not affect the development of functional pancreatic insufficiency.

Key words: chronic pancreatitis, exocrine function, diabetes, fecal elastase, C-peptide, pancreatic cancer.

[✉]vinokurova1952@mail.ru

For citation: Vinokurova L.V., Bordin D.S., Dubtsova E.A. et al. Some aspects of the treatment of patients after surgery on the pancreas. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 38–41.

Большая часть неэндокринной патологии поджелудочной железы (ПЖ) представлена тремя заболеваниями: острым, хроническим панкреатитом (ХП) и раком ПЖ [1]. Основными клиническими синдромами, наблюдаемыми при поражении ПЖ разной этиологии, являются: болевой, внешнесекреторной панкреатической недостаточности, внутрисекреторной недостаточности ПЖ. Кроме того, выделяют синдром билиарной гипертензии, признаки сегментарной портальной гипертензии, нарушение проходимости верхних отделов желудочно-кишечного тракта, симптомы поражения центральной нервной системы, воспалительные, в том числе и гнойно-септические поражения ПЖ [2].

Осложнения при ХП различны по своему генезу, что обусловлено временем их появления. Кисты, псевдокисты, тромбоз селезеночной вены, экссудативный плеврит, асцит относятся к ранним осложнениям. Кальциноз ПЖ, псевдотуморозный панкреатит, сахарный диабет (СД) относят к поздним осложнениям [3].

Связь СД и рака ПЖ впервые была установлена в 1991 г. [4] и до сих пор является областью тщательного изучения механизмов этой взаимосвязи [5–7].

Самая высокая частота осложнений ХП встречается при алкогольном панкреатите, в сравнении с другими этиологическими формами заболевания. Появление осложнений

существенно отражается на течении болезни: изменяются характер и степень выраженности клинических проявлений, что во многих случаях меняет тактику лечения больных.

Внешнесекреторная недостаточность ПЖ является причиной трофологических нарушений при ХП. В последние годы все чаще обсуждается нарушение минерального обмена при ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ.

При дефиците витамина D снижается содержание кальция и фосфора в костной ткани (матрикс кости растет, а отложение кальция задерживается). Также может развиваться вторичный гиперпаратиреоз [1]. Вследствие панкреатической обструкции, хронического воспаления может развиваться остеопороз. Во всех перечисленных случаях наблюдается мальабсорбция, которая в тяжелой стадии способствует развитию остеопении.

Больным ХП часто проводится хирургическое лечение по поводу осложнений. Следует подчеркнуть, что в отличие от неоперированных пациентов у больных, подвергавшихся хирургическому лечению по поводу поражения ПЖ, на первый план в клинической картине часто выходят симптомы развившихся осложнений как естественного течения ХП или опухолей ПЖ, так и выполненных хирургических процедур. Анализ и учет изменений клинических

и лабораторных показателей течения поражения ПЖ под влиянием лечения, в частности после перенесенных хирургических вмешательств на ПЖ, ее протоковой системе, позволяют оценить эффективность применения лечебных методов, выявить поздние осложнения и объективно определить прогноз [2].

Особое место в отношении тяжести панкреатической недостаточности занимает состояние после резекционных операций на ПЖ. Степень функциональной недостаточности ПЖ у таких больных зависит от объема резекции, полноценности дренирования панкреатического секрета в тонкую кишку, типа анастомоза между протоком ПЖ и просветом пищеварительного тракта [8].

Была поставлена цель: исследование экзокринной и эндокринной функций ПЖ у больных, перенесших резекционные операции на ПЖ по поводу осложнений хронического кальцифицирующего панкреатита (ХКП) и новообразований ПЖ.

Материалы и методы

В ГБУЗ «МКНЦ» (Центральном научно-исследовательском центре гастроэнтерологии) с 2013 по 2014 г. были обследованы 52 больных, из них 30 пациентов с ХКП, 20 мужчин и 10 женщин в возрасте от 22 до 69 лет, средний возраст составил $46,5 \pm 21,9$ года (1-я группа), и 22 пациента после резекционных операций по поводу новообразований ПЖ: 18 – после панкреатодуоденальной резекции, 2 – после дистальной резекции и 2 больных перенесли панкреатэктомию, возраст пациентов составил от 45 до 74 лет, средний – $67,0 \pm 7,25$ года (2 группа). Таким образом, возраст больных, страдающих новообразованиями ПЖ, был выше, чем больных, страдающих ХП. В связи с этим контрольные подгруппы для каждой группы были скорректированы по возрасту: 10 человек без заболеваний органов пищеварения составили группу контроля для 1-й группы и 10 человек без заболеваний органов пищеварения – для 2-й группы больных.

Диагноз ХП был подтвержден результатами лабораторных и инструментальных исследований. Всем больным проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эндоскопическая ультрасонография, мультиспиральная компьютерная томография с контрастным усилением. Дополнительно проводилось лабораторное исследование С-пептида, паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови иммунохемилюми-

несцентным методом с использованием стандартного набора реактивов Siemens (Германия), фекальной эластазы 1 методом иммуноферментного анализа, стандартным набором реактивов «Bioserv Diagnostics» (Германия).

Статистическую обработку данных ввиду малой выборки проводили с использованием программного обеспечения Statistica 6.0 с применением непараметрического критерия Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

В результате обследования больных ХКП было выявлено, что панкреатическая гипертензия встречалась у 25 больных, острый деструктивный панкреатит с панкреонекрозом в анамнезе был отмечен у 9 больных, сочетание кальцифицирующего панкреатита с постнекротическими кистами выявлено у 19 больных, вирусногепатиты – у 18 пациентов, СД, специфический тип – у 18 пациентов, из них 6 получали инсулинотерапию. Хирургическое лечение проведено 16 пациентам по поводу осложнений: 3 больным были проведены дренирующие операции, 3 – резекционные операции и 10 – резекционно-дренирующие (по Фрею). Получали только консервативное лечение 14 больных.

Уровень С-пептида во всех группах исследуемых был достоверно снижен по сравнению с контрольным значением (табл. 1).

Не получено достоверной разницы между группами, получавшими консервативное и хирургическое лечение. Причем разницы не было как по всей группе с хирургическим лечением, так и между подгруппами с разными видами оперативного лечения. Аналогичные данные получены при исследовании экзокринной функции ПЖ на основе наличия эластазы 1 в кале (табл. 2).

Таким образом, при ХКП на фоне осложненного течения и хирургических вмешательств развивается функциональная недостаточность ПЖ (как экзокринная, так и эндокринная). При этом хирургическое лечение не оказывает влияния на процесс развития функциональной недостаточности (табл. 3).

Кроме определения С-пептида в крови исследовали концентрацию ПТГ (табл. 4). Было установлено, что среднее значение концентрации ПТГ в крови у больных ХКП составило $55,9 \pm 39,1$ пг/мл, в то время как в группе контроля – $37,5 \pm 15,9$ пг/мл. Различия не было статистически досто-

Таблица 1. Уровень С-пептида в крови у больных ХКП

Группы обследованных	Число обследованных	С-пептид, нг/мл	
		Среднее $\pm$ стандартное отклонение	Стандартная ошибка
Консервативная терапия	14	$1,2 \pm 0,3$	0,1
Дренирующие операции	3	$0,5 \pm 0,5$	0,3
Резекционные операции	3	$1,0 \pm 0,3$	0,2
Резекционно-дренирующие операции (Фрея)	10	$0,5 \pm 0,6$	0,2
Контроль	10	$2,5 \pm 1,4$	0,5

Таблица 2. Уровень фекальной эластазы 1 у больных ХКП

Группы обследованных	Число обследованных	Эластаза кала, мкг/г	
		Среднее $\pm$ стандартное отклонение	Стандартная ошибка
Консервативная терапия	14	$42,05 \pm 64,1$	17,1
Дренирующие операции	3	$23,8 \pm 44,2$	25,5
Резекционные операции	3	$19,9 \pm 6,8$	3,9
Резекционные, дренирующие операции (Фрея)	10	$39,0 \pm 54,5$	20,6
Контроль	12	$400 \pm 67,1$	19,4

Таблица 3. Достоверность различий показателей С-пептид и эластаза 1 у обследованных лиц ($p \leq 0,05$)

Показатели для сравнения	С-пептид, нг/мл			Эластаза 1, мкг/г		
	Контроль	Консервативное лечение	Все операции	Контроль	Консервативное лечение	Все операции
Контроль	–	0,00005	0,0004	–	0,00002	0,00002
Дренирующие операции	0,01	0,2	–	0,009	1,0	–
Резекционные операции	0,01	0,2	–	0,009	1,0	–
Резекционно-дренирующие операции	0,0003	0,1	–	0,0004	1,0	–
Консервативное лечение	–	–	0,0004	–	–	0,19

Таблица 4. Уровень ПТГ в крови у больных ХКП

Группы обследованных	Число обследованных	Среднее $\pm$ стандартное отклонение, пг/мл	Стандартная ошибка
Контроль	17	37,5 $\pm$ 15,9	3,8
Больные ХКП	17	55,9 $\pm$ 39,1	9,5

верным, $p=0,11$ (табл. 5), однако в группе больных ХКП были выявлены 6 человек, уровень гормона у которых был существенно выше и составил 69–148 пг/мл (см. табл. 4).

Установлено, что различия между уровнем ПТГ в группе больных ХКП носят статистически достоверный характер. Группа больных ХКП четко разделилась на две части – где уровень гормона детектировали до 69 пг/мл (11 больных) и выше 69 пг/мл (6 больных). Таким образом, в отношении уровня ПТГ группа больных ХКП носит неоднородный характер, что согласуется с предположением о наличии гиперпаратиреоидизма у данных больных. Однако в исследовании были проанализированы разнородные группы больных, что не позволяет делать однозначные выводы.

Учитывая возрастные особенности течения ХП и связанных с ними патологий, а также время болезни, больные раком были ранжированы по возрасту. Выделены группы больных раком ПЖ из возрастной категории 50–70 лет (средний возраст 65,0 $\pm$ 5,8 года) и группа контроля с аналогичной возрастной группой (средний возраст 58,1 $\pm$ 6,7 года). Установлено, что уровень С-пептида составил 0,9 $\pm$ 0,3 мкг/г для оперированных по поводу рака ПЖ и 1,9 $\pm$ 0,3 мкг/г для группы контроля. Уровень достоверно снижен (значение $p=0,0005$). Однако данное исследование носило ограниченный характер и требует расширения.

Колебания показателей активности фекальной эластазы 1 составляли 0–500 мкг/г, а стандартная ошибка была выше допустимой. Нормальный уровень эластазы кала выявлялся у 30% больных после панкреатодуоденальной резекции по поводу новообразования ПЖ, а значения, близкие к 0, – после тотальной панкреатэктомии.

Таким образом, можно заключить, что у больных ХКП при формировании кальциноза ПЖ можно прогнозировать развитие СД [9]. Раннее развитие кальцификации и проведение панкреатодуоденэктомии являются факторами риска формирования СД. Нарушение внешнесекреторной функции ПЖ у всех больных СД специфического типа тяжелой степени, т.е. экзокринная и эндокринная недостаточность, развиваются параллельно.

Известно, что экзокринная недостаточность ПЖ приводит к снижению всасывания жиров, в том числе и жирорастворимых витаминов, в частности витамина D. За счет образования нерастворимых соединений кальция с жирными

ми кислотами, препятствующими его всасыванию, происходит потеря мышечной массы вследствие недостатка экзогенных аминокислот, нарушения фосфорно-кальциевого обмена [1]. Изменения фосфорно-кальциевого обмена сопряжены с более высокой частотой вторичного гиперпаратиреоидизма и дефицитом витамина D.

Опухоль ПЖ зачастую сама является причиной диабета у этих больных (от 5 до 80%). Механизмы этого явления плохо изучены [7, 10]. В литературе имеются спорные данные о результатах проведения оперативного лечения рака ПЖ и влиянии его на течение СД. Тезис о том, что проведение оперативного лечения приводит к значительному улучшению эндокринной функции ПЖ, до сих пор не подтвержден [5, 6]. Данные, полученные при исследовании больных в ГБУЗ «МКНЦ», эти выводы подтвердили – связь между оперативным лечением больных и течением диабета не была установлена.

Все больные, перенесшие резекцию ПЖ или панкреатэктомию, как и больные ХКП, имели тяжелую внешнесекреторную недостаточность ПЖ, уровень эластазы 1 кала у этих больных составлял менее 50 мкг/г. Клинически внешнесекреторная недостаточность ПЖ проявлялась метеоризмом, увеличением частоты и объема стула. У 14 (26,9%) больных отмечался кашицеобразный стул до 2 раз в сутки. Эти больные находились на ферментозаместительной терапии. 21 (40,4%) больной отмечал жидкий стул 3–5 раз в сутки, и 17 (32,7%) больных беспокоил частый жидкий стул – более 5 раз в сутки. Две последние группы составили больные, не получавшие адекватной ферментозаместительной терапии. В качестве ферментозаместительной терапии 38 больным из общего числа больных (52) был назначен препарат Пангрол. Пангрол – новый современный капсулированный панкреатин, произведенный по инновационной запатентованной технологии, позволяющей обеспечить высокую эффективность лечения ферментной недостаточности. Капсулы содержат мини-таблетки одного размера, покрытые кишечнорастворимой и функциональной мембраной, обеспечивающей контролируемое высвобождение липазы, равномерность перемешивания с пищей и оптимальную активацию ферментов. Кислотоустойчивая оболочка мини-таблеток способствует защите от агрессивных факторов в желудке и началу активации

Таблица 5. Достоверность различий значений уровня ПТГ в группе больных ХКП

Группы обследованных	Число обследованных	Среднее $\pm$ стандартное отклонение, пг/мл	Стандартная ошибка	Достоверность различий (p)
Больные с уровнем до 69 пг/мл	11	34,1 $\pm$ 11,3	3,4	0,0009
Больные с уровнем 69–148 пг/мл	6	73,7 $\pm$ 39,4	16,1	

ферментов в кишечнике. 36 больных получали Пангрол в течение 15 дней в суточной дозе 150 000–160 000 Ед/сут, 2 больных, перенесших панкреатэктомию, получали препарат в дозе 200 000 Ед/сут.

Препарат переносился больными хорошо. Только у 1 (2,6%) больной несмотря на проводимое лечение сохранялась диарея, не имевшая дозозависимого эффекта, что было расценено как индивидуальная непереносимость препарата и потребовало его замены.

Критерием адекватно подобранной дозы ферментозаместительной терапии служит уменьшение таких клинических проявлений внешнесекреторной недостаточности ПЖ, как диарея, стеаторея, метеоризм. В дальнейшем наблюдается повышение массы тела.

В результате 2-недельного лечения препаратом Пангрол у 29 (76,3%) больных отмечена нормализация стула и у 8 (21,1%) – урежение его частоты до 2 раз в сутки с уплотнением консистенции. Все больные отмечали значительное уменьшение метеоризма. Таким образом, препарат Пангрол, используемый в качестве ферментозаместительной терапии, уже в течение 2 нед применения способствовал уменьшению или ликвидации клинических проявлений внешнесекреторной недостаточности ПЖ в виде диареи и, соответственно, способствовал улучшению качества жизни больных.

Итак, все больные, перенесшие операции по резекции ПЖ, нуждаются в адекватной ферментозаместительной терапии и, при необходимости, в инсулинотерапии.

Литература/References

1. Губергриц Н.Б., Казюлин А.Н. Метаболическая панкреатология. Донецк: Лебедь, 2011. / Gubergits N.B., Kaziulin A.N. Metabolicheskaja pankreatologija. Donetsk: Lebed', 2011. [in Russian]
2. Данилов М.В., Федоров В.Д. Повторные и реконструктивные операции при заболеваниях поджелудочной железы. М.: Медицина, 2003. / Danilov M.V., Fedorov V.D. Povtornye i rekonstruktivnye operatsii pri zabolevaniakh podzheludochnoi zhelezy. M.: Meditsina, 2003. [in Russian]
3. Schneider A, Lohr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM – classification of chronic pancreatitis: Introduction of a unifying classification system based on review of previous classification of the disease. J Gastroenterol 2007; 42: 101–19.
4. Adami HO, McLaughlin J, Ekblom A et al. Cancer risk in patients with diabetes mellitus. Cancer Causes Control 1991; 2 (5): 307–14.
5. Pang W, Yuan Y. New perceptions of interrelationship between pancreatic cancer and diabetes. Am J Digest Dis 2014; 1 (1): 37–43.
6. Zhang C, Yang G, Ling Y et al. The early diagnosis of pancreatic cancer and diabetes: what's the relationship? J Gastrointestinal Oncol 2014; 5 (6): 481.
7. Magruder JT, Elahi D, Andersen DK. Diabetes and pancreatic cancer: chicken or egg? Pancreas 2011; 40 (3): 339–51.
8. Губергриц Н.Б. Панкреатическая недостаточность после хирургических вмешательств на органах пищеварения. Вестн. панкреатологии. 2013; 1 (18): 15–21. / Gubergits N.B. Pankreaticheskaja nedostatochnost' posle khirurgicheskikh vmeshatel'stv na organakh pishchevarenija. Vestn. pankreatologii. 2013; 1 (18): 15–21. [in Russian]
9. Lohr M, Andren-Sandberg A. Pancreatitis – Diagnosis and Therapy. 1st edition. Bremen: UNI-MED, 2011; p. 256.
10. Aruoma OI, Somanah J, Bourdon E et al. Diabetes as a risk factor to cancer: Functional role of fermented papaya preparation as phytonutritional adjunct in the treatment of diabetes and cancer. Mutat Res Fund Mol M 2014; 768: 60–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Винокурова Людмила Васильевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей ГБУЗ МКНЦ. E-mail: vinokurova1952@mail.ru

Бордин Дмитрий Станиславович – д-р мед. наук, зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ МКНЦ. E-mail: d.bordin@mknc.ru

Дубцова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, зав. отд-нием патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей ГБУЗ МКНЦ. E-mail: e.dubtsova@mknc.ru

Никольская Карина Аксельевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей ГБУЗ МКНЦ. E-mail: gastro2@yandex.ru

Смирнова Анна Вячеславна – науч. сотр. лаб. доклинических исследований ГБУЗ МКНЦ. E-mail: smirn-ova@mail.ru

Варванина Галина Григорьевна – ст. науч. сотр. лаб. научно-диагностических исследований ГБУЗ МКНЦ. E-mail: varvaninag@mail.ru