

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Вахрушев Я.М., Волкова А.А.

ГОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия Росздрава

Волкова Алла Александровна

426003, Ижевск, ул. Чугуевского, 9–221

Тел.: 8 (906) 897 4399

E-mail:annalogi@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: обоснование и оценка клинической эффективности сочетанного применения Креона и Трайкора при хроническом панкреатите (ХП) с сопутствующим метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. Под наблюдением находилось 60 больных ХП с сопутствующим МС, из них 30 пациентов получали комплексную стандартную терапию ХП (группа сравнения), 30 — получали Креон (мини-микросферический панкреатин) и Трайкор (фенофибрат) в составе комплексного лечения (группа наблюдения). В оценке эффективности терапии использованы клинические и современные лабораторно-инструментальные исследования.

Результаты: В ходе лечения у больных группы наблюдения быстрее наступало клиническое улучшение, улучшались показатели липидного, углеводного и пуринового обменов и уменьшалась инсулино-резистентность.

Заключение: Сочетанное применение Креона и Трайкора является патогенетически обоснованным и клинически эффективным при ХП с сопутствующим МС.

Ключевые слова: хронический панкреатит; метаболический синдром; лечение.

SUMMARY

Aim: study and evaluation of clinical efficacy of combined use of Creon and Tricor in chronic pancreatitis (CP) accompanied by metabolic syndrome (MS).

Materials and methods: We observed 60 patients with CP accompanied by MS, of whom 30 patients received standard therapy complex CPs (comparison group), 30 — received Creon (microspheres of pancreatin) and Tricor (fenofibrate) in the combined treatment (observation group). In assessing the effectiveness of therapies used in clinical and advanced laboratory and instrumental studies.

Results: In the course of treatment in patients with the observation group occurred faster clinical improvement, improved lipid, carbohydrate and purine exchange and decreased insulin resistance.

Conclusion: The combined use of Creon and Tricor is pathogenetically substantiated and clinically effective in the CP accompanied by MS.

Keywords: chronic pancreatitis; metabolic syndrome; treatment.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы рост заболеваемости хроническим панкреатитом (ХП), а также тяжелые его осложнения, имеющие серьезные социальные последствия, связывают с сопутствующим метаболическим синдромом (МС). Все большее подтверждение получает предположение о том, что МС в первую

очередь является болезнью органов пищеварения, а не сердечно-сосудистой системы. Так, по данным Л.А. Звенигородской (2011), патология органов пищеварения при МС встречается в 68,5%, патология сердечно-сосудистой системы — в 45,4%, сочетанная патология — в 77,8% случаев [1].

В последние годы большое внимание уделяется роли поджелудочной железы (ПЖ) в развитии МС [2; 3]. По данным Н.Г. Самсоновой, «функциональное состояние ПЖ имеет значительный удельный вес в развитии основных составляющих МС — инсулинорезистентности (ИР), гиперинсулинемии (ГИ), нарушении толерантности к глюкозе (НТГ), сахарного диабета 2 типа (СД 2-го типа)» (доклад «Клинико-функциональное состояние поджелудочной железы и ее роль в патогенезе метаболического синдрома», XI съезд НОГР, 2011). В свою очередь, и метаболические изменения (ожирение, дислипидемия) способствуют нарушению экзокринной и эндокринной функций ПЖ, в результате становится понятной необходимость своевременного и адекватного лечения ХП с сопутствующим МС.

Задачей настоящей работы явилось обоснование и оценка терапевтической эффективности сочетанного применения Креона и Трайкора при ХП с сопутствующим МС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 60 больных ХП с сопутствующим МС в условиях гастроэнтерологического отделения. Мужчин было 29, женщин — 31 в возрасте 30–65 лет. Верификация диагноза ХП проводилась согласно Стандартам диагностики и лечения ХП (НОГР, 2010) [4]. МС определялся у пациентов согласно критериям ВНОК (2009) [5].

Основные методы обследования включали антропометрию — измерение веса, роста, окружности талии (ОТ), расчет индекса массы тела (ИМТ). Определение в крови общего холестерина (ОХс), β -липопротеидов (β -ЛП), триглицеридов (ТГ) и мочевой кислоты проводилось на анализаторе FP-901(M) фирмы *Labsystems* (Финляндия). Состояние углеводного обмена оценивали путем исследования содержания глюкозы в крови натощак и через 1 и 2 часа после перорального приема 75 г глюкозы (глюкозотолерантный тест). Уровни инсулина и С-пептида в крови изучали электрохимическим методом иммуноанализа (*Hoffman laRosh*) с последующим расчетом индексов ИР. Индекс ИР QUICKI (quantitative insulin-sensitivity check index — количественный индекс чувствительности к инсулину) вычислялся по формуле $\log I_0 + \log G_0$, где I_0 — базальное содержание инсулина в крови мЕД/л, G_0 — базальное содержание глюкозы в крови, мг/дл; индекс ИР НОМА (homeostasis model assesment — модель оценки гомеостаза) — по формуле

(инсулин, мЕД/л) (глюкоза, ммоль/л) / 22,5.

Пациенты группы сравнения (30 больных) получали стандартную терапию (кислотоснижающие препараты, анальгетики, спазмолитики, таблетированный панкреатин) по поводу ХП. Пациенты группы наблюдения (30 больных) принимали в составе комплексной терапии мини-микросферический панкреатин (Креон) в дозировке

30 000–45 000 Ед/сут и фенофибрат (Трайкор) в дозировке 145 мг/сут. Основанием для применения предлагаемой медикаментозной комбинации может служить стремление восстановить одновременно как функциональное состояние ПЖ, так и метаболические процессы (Трайкор). Кроме того, такое сочетанное применение препаратов будет сопровождаться потенцированным действием, что дает возможность повысить в целом клиническую эффективность лечения ХП с сопутствующим МС. Продолжительность курса лечения в среднем составила 30 дней.

Результаты специальных лабораторных исследований сравнивали с показателями контрольной группы, которую составили 20 практически здоровых лиц.

Результаты исследования обрабатывались при помощи пакета прикладных программ *Statistica 6.0*. Количественные показатели описывались с использованием терминов среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$), достоверность полученных различий оценивалась при помощи *t*-критерия Стьюдента. Результаты признавались значимыми при уровне вероятности $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В контрольной группе все пациенты имели нормальную массу тела (ИМТ не превышал 24,9 кг/м²), ОТ не превышала 94 см у мужчин и 80 см у женщин. В группе сравнения средняя масса тела пациентов составила $93,5 \pm 11,4$ кг, ОТ — $109,3 \pm 23,8$ см, ИМТ — $31,8 \pm 6,2$ кг/м², в группе наблюдения — $91,2 \pm 9,7$ кг, $106,5 \pm 20,7$ см и $32,2 \pm 7,3$ кг/м² соответственно. В целом у 14% пациентов была выявлена избыточная масса тела, у 68% — ожирение 1-й степени, у 14% — ожирение 2-й степени.

Болевой синдром слабой или умеренной выраженности был выявлен у 80% больных группы сравнения и у 73,4% больных группы наблюдения. Диспепсический синдром (тошнота, отрыжка воздухом или съеденной пищей, тяжесть и распирание в животе после еды, вздутие живота, диарея) отмечали все пациенты. В ходе лечения отмечалось более быстрое купирование болевого синдрома у пациентов группы наблюдения: на 2–3-и сутки — у 33,34% больных, на 4–5-е сутки — у 50%, на 6–7-е сутки — у 16,6%. Диспепсический синдром исчезал у большинства больных группы наблюдения (93,4%) в течение 8–9 суток. В группе сравнения купирование болевого синдрома наступало на 2–3-и сутки у 13,4% больных, на 4–5-е сутки — у 33,4%, на 6–7-е сутки — у 40%, на 8–9-е сутки — у 6,6%, на 10–11-е сутки — у 6,6%. Диспепсический синдром полностью купировался на 14–16-е сутки лечения у 60% больных, на 29–30-е сутки — у 30%, сохранялся после окончания курса лечения у 10%.

Как показано в *табл. 1*, содержание ОХс, β -ЛП и ТГ в сравнении с контролем у пациентов группы

сравнения и пациентов группы наблюдения было повышено. Полученные нами результаты согласуются с литературными данными о наличии дислипидемии при МС, характеризующейся гипертриглицеридемией и гиперхолестеринемией [6–8].

У больных выявлена тенденция к гиперурикемии. Гиперурикемия является контринсулярным фактором и в настоящее время рассматривается как составляющая синдрома ИР. По мнению П.Х. Джанашия и В.А. Диденко, гиперурикемия при МС возникает параллельно с развитием нарушения жирового обмена, нарастает по мере прогрессирования МС и может рассматриваться как составляющая часть МС, обусловленного ИР периферических тканей [9]. Американская ассоциация клинических эндокринологов (ААСЕ, 2002) включила гиперурикемию в основные диагностические критерии МС [10].

О нарушении углеводного обмена у больных свидетельствовали изменения в крови уровней глюкозы и инсулина (табл. 2). В обследуемых группах больных уровень глюкозы натощак был выше на 35%. Наличие ИР в обеих исследуемых группах было подтверждено значениями индексов QUICKI и НОМА.

При изучении гликемических кривых в группе как сравнения, так и наблюдения было выявлено нарушение толерантности к глюкозе. Так, гипергликемический коэффициент у больных в сравнении с контролем (1,7) был выше: в группе сравнения он составил 1,9, в группе наблюдения — 2,0. У больных также был повышен гипогликемический коэффициент в сравнении с контролем (1,3) (в группе сравнения — 1,5; в группе наблюдения — 1,54).

После лечения у пациентов группы наблюдения отмечалось значительное улучшение показателей липидного, пуринового и углеводного обменов (табл. 1). Так, уровень ОХс снизился на 21,6%, уровень β -ЛП — на 28,2%, уровень ТГ — на 49,7%. Содержание мочевой кислоты уменьшилось на 25%.

Таблица 1

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО, ПУРИНОВОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНОВ В ДИНАМИКЕ ПРОВОДИМОГО ЛЕЧЕНИЯ					
Показатели	Контроль (n = 20)	Группа сравнения (n = 30)		Группа наблюдения (n = 30)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ОХс, ммоль/л	4,78 ± 0,16	6,6 ± 0,8*	6,4 ± 0,9	6,4 ± 0,7*	5,02 ± 0,35
β -ЛП, г/л	3,83 ± 0,29	6,9 ± 1,42*	6,6 ± 2,02	7,2 ± 1,35*	5,04 ± 0,76
ТГ, ммоль/л	1,05 ± 0,11	3,4 ± 0,63**	3,2 ± 0,87	3,2 ± 0,57**	1,61 ± 0,23*
Мочевая кислота, мкмоль/л	266,8 ± 42,5	368,02 ± 48,7	334,5 ± 52,1	361,17 ± 55,4	270,88 ± 33,7
Глюкоза, ммоль/л	4,1 ± 0,30	5,5 ± 0,41*	5,3 ± 0,28	5,4 ± 0,32*	4,6 ± 0,33
Инсулин, мЕд/л	10,13 ± 2,58	16,01 ± 2,95	16,38 ± 3,42	15,61 ± 3,25	10,23 ± 2,16
QUICKI	0,347 ± 0,007	0,312 ± 0,01**	0,314 ± 0,01	0,313 ± 0,01**	0,341 ± 0,01
НОМА	2,05 ± 0,004	3,9 ± 0,01**	3,86 ± 0,01	3,75 ± 0,01**	2,59 ± 0,007**

Примечание: * — достоверность по отношению к контрольной группе (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$); * — достоверность по отношению к исходному уровню (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$); n — число наблюдений.

Уровни глюкозы и инсулина снизились на 14,8 и 34,5% соответственно. Индексы ИР у пациентов, получавших Креон и Трайкор, показали снижение (QUICKI) или исчезновение тканевой ИР (НОМА). Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей [11], показавших, что Трайкор уменьшает индекс атерогенности плазмы.

В процессе лечения больных положительную динамику углеводного обмена можно связать с действием Креона, максимально полно моделирующим физиологию тесно взаимосвязанных внешнесекреторной и внутрисекреторной функций ПЖ. Значительное уменьшение тканевой ИР объясняется и влиянием препарата Трайкор на углеводный обмен. Он является активатором ядерных рецепторов PPAR, которые участвуют в процессе транскрипции генов, вовлеченных в липидный, углеводный и пуриновый обмен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные нами исследования выявили положительное влияние сочетанного применения мини-микросферического панкреатина (Креон) и фенофибрата (Трайкор) на клиническое течение ХП с сопутствующим МС. Важным следствием терапии является восстановление углеводного, липидного и пуринового обмена, что выражалось в преодолении тканевой ИР, нормализации содержания липидов в крови, снижении уровня мочевой кислоты. Сочетанная фармакотерапия таким образом подобранными препаратами является патогенетически обоснованной и может явиться одним из эффективных направлений в лечении больных ХП с сопутствующим МС.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНОГО ТЕСТА ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ					
Содержание глюкозы, ммоль/л	Контроль (n = 20)	Группа сравнения (n = 30)		Группа наблюдения (n = 30)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Натощак	4,1 ± 0,30	5,5 ± 0,41*	5,3 ± 0,28	5,4 ± 0,32*	4,6 ± 0,33
Через 1 час	6,9 ± 0,28	10,45 ± 0,53**	9,9 ± 0,67	10,8 ± 0,24**	8,28 ± 1,02*
Через 2 часа	4,2 ± 0,37	8,25 ± 0,38**	7,9 ± 0,48	8,3 ± 0,35**	7,32 ± 0,34*

Примечание: * — достоверность по отношению к контрольной группе (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$); * — достоверность по отношению к исходному уровню (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$); n — число наблюдений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Звенигородская Л.А., Конев Ю.В. Эволюция представлений о метаболическом синдроме // XI съезд Научного общества гастроэнтерологов России и XXXVII сессия ЦНИИ гастроэнтерологии «Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемные вопросы и пути решения», 2011.
2. Мищенко Т.В., Звенигородская Л.А., Варванина Г.Г. и др. Роль гормонов и типов пищевого поведения в развитии метаболического синдрома // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 7. — С. 12–19.
3. Христинич Т.Н., Кендзерская Т.Б. Поджелудочная железа при метаболическом синдроме // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 8. — С. 83–91.
4. Лазебник Л.Б. Стандарты диагностики и лечения хронического панкреатита // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2009. — № 4. — С. 44–51.
5. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Кисляк О.А. и др. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. Москва, 2009.
6. Reaven G.M. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia role in hypertension, dyslipidemia and coronary heart disease // Amer. Heart. J. — 1991. — Vol. 121, № 4. — P. 1283–1288.
7. Reaven G.M. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? // Am. J. Clin. Nutr. — 2006. — Vol. 83, № 6. — P. 1237–1247.
8. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. — М.: Медиа Медика, 2008.
9. Джанашия П.Х., Диденко В.А. Является ли гиперурикемия компонентом метаболического синдрома? // Рос. кардиол. журнал. — 2001. — № 1. — С. 13–14.
10. Bloomgarden Z.T. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus Conference of Insulin Resistance Syndrome. Washington. — 2002 // Diabetes Care. — 2003. — № 26. — P. 933–999.
11. Feher M.D., Caslake M., Foxon J. et al. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronised fenofibrate // Diabetes Metab. Res. Rev. — 1999. — № 15. — P. 395–399.