

Определение стадии хронического панкреатита при помощи функциональных тестов оценки внешнесекреторной функции поджелудочной железы: какие тесты лучшие?

C. Sperti, L. Moletta

Отделение хирургии, онкологии и гастроэнтерологии, Третья хирургическая клиника, Университет Падуи, Италия

Статья опубликована в журнале World J. Gastroenterol. — 2017. — Vol. 23, No 38. — P. 6927–6930.

Ключевые слова: хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, фекальная эластаза 1, панкреатические функциональные тесты, стеаторея

Основная рекомендация: классификация хронического панкреатита (ХП) эффективна при планировании адекватной диагностики и контроля заболевания, особенно для раннего выявления и профилактики осложнений. Определение внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ) является необходимым для определения тяжести ХП по современной классификации, а определение фекальной эластазы 1 (ФЭ-1) является лучшим методом с точки зрения простоты и чувствительности для определения экзокринной функции ПЖ. Однако чувствительность эластазы 1 низкая на ранней стадии ХП, и необходимы новые диагностические инструменты или комбинации различных методов для лучшего определения состояния функции ПЖ.

Введение. ХП является наиболее распространенной причиной внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ) [5]. Каждый пациент с впервые выявленным ХП должен пройти скрининг ВНПЖ, и кроме того, пациентам с ХП ежегодно должна проводиться оценка состояния внешнесекреторной функции ПЖ до появления явных клинических симптомов. ВНПЖ может привести к снижению качества жизни, стеаторее, болям в животе и мальабсорбции, и ранняя диагностика ВНПЖ важна для предупреждения осложнений, связанных с мальнутрицией. В настоящее время для диагностики ВНПЖ доступны многие тесты, но каждый из них имеет некоторые ограничения. Как следствие, ВНПЖ все еще недостаточно диагностируется и недостаточно лечится. В дополнение к клинической значимости ВНПЖ, ее важно оценивать для определения стадии. Классификация M-ANNHEIM — новая система для определения стадии и тяжести ХП [13]. Классификация M-ANNHEIM основана на категоризации, включающей этиологические факторы, клиническую стадию и тяжесть ХП. Данная система представляет собой

простой, объективный, точный и неинвазивный способ, который сочетает оценку влияния и взаимодействия нескольких факторов риска на течение заболевания. Эти множественные (M) факторы риска включают потребление алкоголя (A), курение (никотин — N), нутритивные факторы (N), наследственные факторы (H), эфферентные факторы, касающиеся панкреатического протока (E), иммунологические факторы (I) и различные редкие и метаболические (M) факторы [13].

По классификации M-ANNHEIM течение ХП делится на бессимптомную фазу (стадия 0) и симптоматическую фазу (I, II, III, IV стадии) заболевания [13]. Симптоматическая фаза представляет собой период клинически очевидного хронического воспаления ПЖ. Оценка симптоматических стадий ХП основана на определении выраженности боли и наличия и степени ВНПЖ [13]. Оценка ВНПЖ необходима для подтверждения диагноза и назначения соответствующего лечения заболевания. Фактически, диагноз ВНПЖ подразумевает заместительную ферментную терапию (ЗФТ). Важно выполнять мониторинг эффективности лечения для предупреждения осложнений ХП. Только несколько исследований в литературе сравнивали различные диагностические потенциалы тестов для оценки ВНПЖ, и доступны только немногочисленные данные для определения их роли в определении стадии ХП.

Анализ исследования. M. G. Kamath et al. [1] опубликовали результаты проспективного анализа, сравнивающего два теста для диагностики ВНПЖ с целью использования в классификации M-ANNHEIM. В это исследование были включены 116 пациентов с ХП. ВНПЖ анализировали по значению ФЭ-1, а экскрецию фекальных жиров — методом кислотного стеатокрита. На основании результатов двух тестов пациенты были классифицированы

в соответствии со стадиями M-ANNHEIM. Среди 116 пациентов с ХП наличие ВПЖ у 61 (52,5%) и 79 (68,1%) пациентов было диагностировано методами кислотного стеатокрита и ФЭ-1 соответственно. Между стадиями M-ANNHEIM наблюдалось статистически значимое различие как по кислотному стеатокриту, так и по ФЭ-1. Авторы пришли к выводу, что оценка ФЭ-1 позволяет лучше определить стадию ХП по классификации M-ANNHEIM, поскольку этим методом диагностировали большее количество случаев ВПЖ. Авторы рекомендуют использование теста ФЭ-1 для определения стадии ХП с помощью классификации M-ANNHEIM. Исследование M. G. Kamath et al. [1] интересно, так как оно даёт рекомендации по диагностике ВПЖ, которая все еще остается диагностической проблемой у пациентов с ХП.

Идеальный тест для диагностики ВПЖ должен быть точным, неинвазивным, доступным и выполнимым. В нашем Центре за 20 лет мы наблюдали 325 пациентов с диагнозом ХП, и среди них 253 подверглись хирургическому вмешательству [12, 15]. За этот период использовались различные тесты для диагностики ВПЖ (экскреция фекального жира, тест с парааминобензойной кислотой, коэффициент абсорбции жира (КАЖ), фекальный химотрипсин) [4, 12, 15], и в последние годы они были заменены тестом ФЭ-1.

В настоящее время для диагностики ВПЖ доступны две различные группы тестов (прямые и непрямые) [5] (табл. 1). Среди прямых тестов наиболее чувствительный метод — аспирация панкреатического секрета во время введения секретина-холецистокинина / церулеина (секретин-панкреозиминный / церулеиновый тест) [10]. Однако этот тест является инвазивным и он доступен только в нескольких специализированных центрах [10]. Среди непрямых тестов наиболее часто используются КАЖ, определение ФЭ-1 и кислотный стеатокрит [10]. FDA одобрило методы лечения ВПЖ на основании данных рандомизированных исследований,

в которых для диагностики ВПЖ использовали КАЖ [3]. КАЖ также эффективен для мониторинга ЗФТ. Определение КАЖ требует от пациентов соблюдения строгой диеты, содержащей 100 г жира в сутки, в течение пяти дней и сбора всего стула в течение последних трех дней [6]. КАЖ < 93% считается патологическим [6]. Однако этот тест сложен для выполнения; трудно контролировать количество потребляемого жира, особенно у лиц, злоупотребляющих алкоголем, а сбор фекалий неприятен и сложен для пациентов. ФЭ-1 оценивает внешнюю секрецию ПЖ косвенно. Этот тест легко доступен, широко применим и требует только небольшого образца стула для анализа [7]. Однако тест ФЭ-1 не может исключить легкую или умеренную ВПЖ, и отсутствует консенсус относительно идеальной градации степени ВПЖ у пациентов с ХП: предложены показатели < 15 мкг/г, 50 мкг/г, 100 мкг/г и 200 мкг/г, но наиболее часто для разделения нормы и ВПЖ применяют порог 200 мкг/г [16]. Метод кислотного стеатокрита — это количественное измерение жира, выраженное в виде процента от всего центрифугированного образца гомогенизированного стула; он хорошо коррелирует с количественной оценкой фекального жира за 72 часа [11]. Однако кислотный стеатокрит имеет некоторые недостатки, которые включают отсутствие стандартизации теста и возможное влияние количества потребления жира во время сбора образцов [11].

В настоящее время доступны другие тесты. ¹³C-смешанный триглицеридный дыхательный тест является допустимой альтернативой КАЖ как для диагностики ВПЖ, так и для оценки эффективности ЗФТ в клинической практике [2]. Модификации теста могут позволить выявить легкую и умеренную ВПЖ [2]. Однако тест также имеет ограничения с точки зрения специфики (ложноположительные результаты при непанкреатической мальабсорбции жира), он не имеет широкой доступности, поскольку он коммерциализируется только в нескольких европейских странах. Объем секреции ПЖ может

Таблица 1

Преимущества и недостатки функциональных тестов для диагностики ВПЖ

| Тест | Преимущества | Недостатки |
|---|---|--|
| Аспирация панкреатического содержимого (секретин-панкреозиминный / церулеиновый тест) | Высокая чувствительность | Инвазивный, доступен только в специализированных центрах |
| КАЖ | «Золотой стандарт», эффективен для мониторинга ЗФТ | Необходимость строгой диеты; неприятный и длительный сбор стула; невозможность параллельной ЗФТ |
| ФЭ-1 | Легкость выполнения, широкая доступность, отсутствие необходимости прекращения ЗФТ | Низкая чувствительность при легкой ВПЖ; отсутствие точно определённой нормы |
| Кислотный стеатокрит | Хорошая корреляция с КАЖ | Отсутствие стандартизации; влияние потребления жиров с пищей |
| ¹³ C-смешанный триглицеридный дыхательный тест | Хорошая чувствительность при определении легкой и умеренной ВПЖ, эффективен в мониторинге ЗФТ | Доступен только в специализированных центрах, ложноположительные результаты при непанкреатической мальабсорбции жира |

оцениваться полуколичественно с помощью магнитно-резонансной холангиопанкреатографии с секретинном (с-МРХПГ) [14]. Оценка секреции ПЖ по этой методике коррелирует с ФЭ-1, однако чувствительность с-МРХПГ при ВПЖ составляет всего 69% [14]. Кроме этого, имеются ограниченные доказательства, поддерживающие применение с-МРХПГ для диагностики ВПЖ в клинической практике.

В заключение: доступны многие тесты для диагностики и оценки ВПЖ при ХП, но каждый тест имеет некоторые ограничения и недостатки. В частности, необходим информативный неинвазивный метод дифференцирования легкой и умеренной ВПЖ в клинической практике. Для поиска идеального метода диагностики ВПЖ нужны дальнейшие исследования.

Перспектива. Точное определение стадии панкреатита имеет решающее значение для изучения как течения болезни, так и эффекта лечения. Исследование M. G. Kalmath et al. [1] сравнивало кислотный стеатокат и ФЭ-1, тогда как другие стандартные тесты,

такие как КАЖ или ¹³C-смешанный триглицеридный дыхательный тест, не рассматривались. Было бы интересно в будущем всесторонне изучить и сравнить информативность этих тестов. Более того, разумно полагать, что дополнительное использование биомаркеров может улучшить системы классификации, и в будущих исследованиях этот аспект должен быть изучен. В последнее время сообщается, что уровень белка-хемоаттрактанта 1 моноцитов сыворотки крови был ниже у пациентов с ХП и ВПЖ по сравнению с пациентами с ХП без ВПЖ [8]. Недавно была предложена панель из шести сывороточных микроРНК в качестве потенциального эффективного исследования для диагностики ХП, особенно для ранней диагностики заболевания [9]. Будущие исследования, касающиеся ассоциации тестов, таких как функциональные тесты ПЖ, биомаркеры или радиологическая и/или эндоскопическая визуализация, могут быть полезными для ранней диагностики ХП.

Перевод канд. мед. наук Л. А. Ярошенко
Редактирование проф. Н. Б. Губергриц

Литература:

1. Comparing acid steatocrit and faecal elastase estimations for use in M-ANNHEIM staging for pancreatitis / M. G. Kamath, C. G. Pai, A. Kamath, A. Kurien // *World J. Gastroenterol.* — 2017. — Vol. 23. — P. 2217–2222.
2. Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: ¹³C-Mixed Triglyceride Breath Test versus Fecal Elastase / V. Gonzalez-Sanchez, R. Amrani, V. Gonzalez [et al.] // *Pancreatol.* — 2017. — Vol. 17. — P. 580–585.
3. Efficacy and safety of Creon 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis / B. C. Trapnell, K. Maguiness, G. R. Graff [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* — 2009. — Vol. 8. — P. 370–377.
4. Efficacy of a pancreatic enzyme formulation in the treatment of steatorrhea in patients with chronic pancreatitis / C. Pasquali, P. Fogar, C. Sperti [et al.] // *Curr. Ther. Res.* — 1996. — Vol. 57. — P. 358–365.
5. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian Association for the Study of the Pancreas / R. Pezzilli, A. Andriulli, C. Bassi [et al.]; Exocrine Pancreatic Insufficiency collaborative (EPIC) Group // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19. — P. 7930–7946.
6. Hart P. A. Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency / P. A. Hart, D. L. Conwell // *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 13. — P. 347–353.
7. Lankisch P. G. Function tests in the diagnosis of chronic pancreatitis. Critical evaluation / P. G. Lankisch // *Int. J. Pancreatol.* — 1993. — Vol. 14. — P. 9–20.
8. Monocyte chemoattractant protein-1, transforming growth factor-beta1, nerve growth factor, resistin and hyaluronic acid as serum markers: comparison between recurrent acute and chronic pancreatitis / M. G. Kamath, C. G. Pai, A. Kamath, A. Kurien // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* — 2016. — Vol. 15. — P. 209–215.
9. Novel blood-based microRNA biomarker panel for early diagnosis of chronic pancreatitis / L. Xin, J. Gao, D. Wang [et al.] // *Sci. Rep.* — 2017. — Vol. 7. — P. 40019.
10. Physiological evaluation of the severity of pancreatic exocrine dysfunction during endoscopy / S. J. O'Keefe, S. Stevens, R. Lee [et al.] // *Pancreas.* — 2007. — Vol. 35. — P. 30–36.
11. Ramakrishna B. S. The steatocrit as a measure of fecal fat excretion: uses and pitfalls / B. S. Ramakrishna // *Indian J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 28. — P. 195–197.
12. Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebocontrolled study of pancreatin 25 000 Ph Eur. minimicrospheres (Creon 25 000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension / C. M. Seiler, J. Izbicki, L. Varga-Szabo [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2013. — Vol. 37. — P. 691–702.
13. Schneider A. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease / A. Schneider, J. M. Lohr, M. V. Singer // *J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 42. — P. 101–119.
14. Secretin-stimulated MRI characterization of pancreatic morphology and function in patients with chronic pancreatitis / A. Madzak, S. S. Olesen, I. S. Haldorsen [et al.] // *Pancreatol.* — 2017. — Vol. 17. — P. 228–236.
15. Survival rates and cause of death in 174 patients with chronic pancreatitis / S. Pedrazzoli, C. Pasquali, S. Guzzinati [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2008. — Vol. 12. — P. 1930–1937.
16. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) / J. M. Lohr, E. Dominguez-Munoz, J. Rosendahl; HaPanEU/UEG Working Group // *United European Gastroenterol. J.* — 2017. — Vol. 5. — P. 153–199.

УДК 616.37-002-072.7

RU **Определение стадии хронического панкреатита при помощи функциональных тестов оценки внешнесекреторной функции поджелудочной железы: какие тесты лучшие?**

C. Sperti, L. Moletta

Отделение хирургии, онкологии и гастроэнтерологии, Третья хирургическая клиника, Университет Падуи, Италия

Статья опубликована в журнале World J. Gastroenterol. — 2017. — Vol. 23, No 38. — P. 6927–6930.

Ключевые слова: хронический панкреатит, внешне-секреторная недостаточность поджелудочной железы, фекальная эластаза 1, панкреатические функциональные тесты, стеаторея

Хронический панкреатит (ХП) — воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ), сопровождающееся прогрессирующим фиброзом органа, экзокринной и эндокринной недостаточностью ПЖ. Хотя результаты визуализации ПЖ при ХП хорошо известны, их корреляция с состоянием экзокринной функции ПЖ не очевидна, особенно на ранней стадии заболевания. Существует много клинических классификаций ХП на основании этиологических и клинических факторов и тяжести заболевания. Недавно была предложена новая классификация ХП: классификация на основе множественных факторов риска M-ANNHEIM, которая включает этиологию, классификацию по стадии и клинической степени тяжести. Однако более точное определение тяжести ХП требует правильного определения состояния экзокринной функции ПЖ и коэффициента абсорбции жира. Недавно M. G. Kamath et al. (2017) продемонстрировали, что оценка экзокринной функции ПЖ при помощи кислотного стеатокрита и фекальной эластазы 1 (ФЭ-1) информативна, но ФЭ-1 позволяет диагностировать панкреатическую недостаточность на более ранней стадии заболевания по классификации M-ANNHEIM. Таким образом, ФЭ-1 является более точным тестом для определения экзокринной недостаточности ПЖ и для диагностирования ХП по классификации M-ANNHEIM. Но ФЭ-1 имеет низкую чувствительность при диагностике экзокринной недостаточности ПЖ на ранней стадии заболевания.

УДК 616.37-002-072.7

UA **Визначення стадії хронічного панкреатиту за допомогою функціональних тестів оцінки функції підшлункової залози: які тести найкращі?**

C. Sperti, L. Moletta

Відділення хірургії, онкології і гастроентерології, Третя хірургічна клініка, Університет Падуї, Італія

Стаття опублікована в журналі World J. Gastroenterol. — 2017. — Vol. 23, No 38. — P. 6927–6930.

Ключові слова: хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, фекальна еластаза 1, панкреатичні функціональні тести, стеаторея

Хронічний панкреатит (ХП) — запальне захворювання підшлункової залози (ПЗ), що супроводжується прогресуючим фіброзом органу, екзокринною та ендокринною недостатністю ПЗ. Хоча результати візуалізації ПЗ при ХП добре відомі, їх кореляція зі станом екзокринної функції ПЗ не є очевидною, особливо на ранній стадії захворювання. Існує багато клінічних класифікацій ХП на підставі етіологічних і клінічних факторів і тяжкості захворювання. Нещодавно була запропонована нова класифікація ХП: класифікація на основі множинних факторів ризику M-ANNHEIM, яка включає етіологію, класифікацію за стадією і клінічним ступенем тяжкості. Однак точніше визначення тяжкості ХП вимагає правильного визначення стану екзокринної функції ПЗ і коефіцієнта абсорбції жиру. Нещодавно M. G. Kamath et al. (2017) продемонстрували, що оцінка екзокринної функції ПЗ за допомогою кислотного стеатокрита та фекальної еластази 1 (ФЕ-1) інформативна, але ФЕ-1 дозволяє діагностувати панкреатичну недостатність на більш ранній стадії захворювання за класифікацією M-ANNHEIM. Таким чином, ФЕ-1 є точнішим тестом для визначення екзокринної недостатності ПЗ і для діагностування ХП за класифікацією M-ANNHEIM. Але ФЕ-1 має низьку чутливість при діагностиці екзокринної недостатності ПЗ на ранній стадії захворювання.

EN **Staging chronic pancreatitis with exocrine function tests: are we better?**

C. Sperti, L. Moletta

Department of Surgery, Oncology and Gastroenterology, 3rd Surgical Clinic, University of Padua, Italy

World J. Gastroenterol. — 2017. — Vol. 23, No 38. — P. 6927–6930

Key words: chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, fecal elastase 1, pancreatic function tests, steatorrhea

Chronic pancreatitis (CP) is an inflammatory disease of the pancreas evolving in progressive fibrotic disruption of the gland with exocrine and endocrine pancreatic insufficiency. Although imaging features of CP are well known, their correlation with exocrine pancreatic function tests are not obvious, particularly in the early stage of the disease. There are many clinical classification of CP, all suggested for better distinguish and manage different forms based on etiological and clinical factors, and severity of the disease. Recently, a new classification of CP has been suggested: the M-ANNHEIM multiple risk factor classification that includes etiology, stage classification and degree of clinical severity. However, more accurate determination of clinical severity of CP requires a correct determination of exocrine function of the pancreas and fecal fat excretion. Recently, Kamath et al. (2017) demonstrated that the evaluation of exocrine pancreatic function by acid steatocrit and fecal elastase 1 (EF-1) was helpful, but EF-1 was able to detect exocrine pancreatic insufficiency in more patients, upgrading some patients in higher stage of disease according to M-ANNHEIM classification. So, EF-1 is a more accurate test to determine exocrine pancreatic insufficiency and to stage chronic pancreatitis in the M-ANNHEIM classification. On the contrary, EF-1 determination shows low sensitivity in detecting exocrine pancreatic insufficiency in early stage of the disease.