

Поражение поджелудочной железы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – это группа хронических заболеваний, которые сопровождаются поражением желудочно-кишечного тракта. Наиболее распространенные из них – болезнь Крона и язвенный колит. По данным Европейской организации болезни Крона и язвенного колита (European Crohn's Colitis Organisation, ECCO), в странах Европы от ВЗК страдает около 2,2 млн человек. В последнее время все чаще встречаются среднетяжелая и тяжелая формы болезни Крона и язвенного колита, а также возрастает число резистентных к терапии форм ВЗК. Это говорит об актуальности раннего выявления заболеваний и назначения адекватного лечения.

ВЗК часто становятся причиной резкого снижения качества жизни и ранней инвалидизации. Поэтому основной целью лечения таких пациентов является поддержание длительной ремиссии, а также обеспечение социального, психологического благополучия. Для этого необходим комплексный подход, поскольку ВЗК поражают не только кишечник. Многие пациенты с болезнью Крона или язвенным колитом имеют нарушения в работе других органов, в частности поджелудочной железы (ПЖ). Основная проблема коморбидного течения поражения ПЖ и ВЗК состоит в том, что явных клинических проявлений со стороны ПЖ у таких пациентов нет. Но врач, который лечит пациента с ВЗК, всегда должен помнить о мультисистемности заболевания и вероятности вовлечения в патологический процесс ПЖ.

16-17 мая в г. Киеве состоялся Национальный мультидисциплинарный симпозиум с международным участием «Всемирный день воспалительных заболеваний кишечника в Украине 2019», в рамках которого ведущие отечественные и европейские эксперты выступили с интересными научными докладами, информативными мастер-классами, приняли участие в панельных дискуссиях, провели практически-ориентированные воркшопы.

С докладом «Экзокринная недостаточность поджелудочной железы при воспалительных заболеваниях кишечника: как помочь больному?» выступила **доктор медицинских наук Александра Юрьевна Филиппова (Днепропетровская медицинская академия):**

– ВЗК – это мультисистемное расстройство, при котором, кроме кишечника, страдают другие органы и системы, в частности ПЖ. Течение ВЗК часто сопровождается проявлениями хронического панкреатита и экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ЭНПЖ), но в клинической практике этой проблеме не уделяют достаточно внимания.

По разным данным, внешнесекреторные расстройства ПЖ встречаются у 4-47% пациентов с ВЗК. Зарубежные научные исследования демонстрируют, что поражение ПЖ у пациентов с ВЗК – не редкость: при исследовании ПЖ у пациентов с язвенным колитом макроскопические изменения органа выявляют в 14% случаев, микроскопические – в 53%. При аутопсии патологические изменения ПЖ обнаруживаются в 38-53% случаев. Спектр поражений ПЖ у пациентов с ВЗК охватывает широкий круг патологических состояний: повышение уровня сывороточных панкреатических ферментов, доброкачественные аномалии протока ПЖ, формирование панкреатических аутоантител, ЭНПЖ, хронический панкреатит, аутоиммунный панкреатит, острый панкреатит (M. Barthet et al., 2006). Наиболее часто у пациентов с ВЗК развивается хронический панкреатит и ЭНПЖ. Эти состояния, как правило, протекают бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями, поэтому определить их достаточно сложно.

К факторам, которые увеличивают риск поражения ПЖ на фоне ВЗК, относят желчнокаменную болезнь, прием некоторых лекарственных препаратов (тиопуринов, аналогов 5-аминосалициловой кислоты, метронидазола, кортикостероидов, циклоспорина), наличие дуоденальных поражений, первичного склерозирующего холангита, гиперкоагуляции (Fousekis et al., 2018).

В аспекте заболеваний ПЖ внимание врачей обычно сосредоточено на первичных поражениях паренхимы органа. Но в практике гастроэнтерологов вторичные расстройства ПЖ встречаются чаще, особенно это касается вторичной ЭНПЖ у пациентов с ВЗК, вызванной обструкцией главного протока ПЖ, снижением стимуляции органа, подавлением экзокринной функции.

При ВЗК панкреатит и ЭНПЖ обычно протекают субклинически, без выраженного болевого синдрома, но с постепенным снижением функции ПЖ (N. Toda et al., 2005). Несмотря на то что хронический панкреатит прогрессирует медленно, у пациентов с ВЗК он сопровождается развитием тяжелой внешнесекреторной недостаточности ПЖ (C. Huang et al., 2002). У больных с ВЗК при развитии ЭНПЖ синдром мальдигестии и мальабсорбции в большей мере проявляются последствиями нарушения всасывания питательных веществ, нежели признаками расстройства пищеварения (тошнотой, тяжестью в животе, метеоризмом, диареей). Следует отметить, что наличие у пациента с ВЗК синдромов

мальдигестии и мальабсорбции ухудшает прогноз течения основного заболевания и повышает риск летального исхода.

Клиническими симптомами нарушения всасывания микроэлементов и витаминов являются:

- атаксия, периферическая нейропатия (дефицит витамина E);
- нарушение зрения, ксерофтальмия (дефицит витамина A);
- мышечные сокращения или спазмы, остеопороз (дефицит витамина D);
- экхимозы из-за нарушения свертываемости крови;
- гипероксалурия;
- образование оксалатных камней в почках;
- почечная недостаточность;
- нарушение когнитивных функций;
- нарушение работоспособности;
- снижение качества жизни.

Как правило, пациенты с ВЗК не предъявляют жалоб, которые могли бы натолкнуть врача на подозрения о сопутствующем поражении ПЖ. Поэтому для оценки экзокринной функции ПЖ используются исследования индикаторов нарушения нутритивного статуса в крови с установленным диагностическим значением: преальбумина, ретинол-связывающего белка, минералов и микроэлементов (включая сывороточное железо, цинк и магний), витамина D (J. Matthias Lohr et al., 2017). Что касается фекального эластазного теста, который является простым и доступным и дает возможность не прямой и неинвазивной оценки секреции ПЖ, то при легкой ЭНПЖ он не информативен.

Для того чтобы с большой вероятностью установить диагноз ЭНПЖ, к обследованию следует подходить комплексно. У пациентов, у которых верифицировано какое-либо заболевание ПЖ или другие состояния, потенциально вызывающие данное расстройство (например, ВЗК), алгоритм диагностики должен включать три компонента: выявление симптомов нарушения пищеварения/абсорбции питательных веществ (диарея, вздутие живота, спазмы, метеоризм, боль в животе), оценку нутритивного статуса (антропометрия, уровень питательных веществ), тест на фекальную эластазу-1 (по возможности – 13С-триглицеридный дыхательный тест или определение коэффициента всасывания жиров). Наличие по крайней мере двух из трех пунктов делает диагноз ЭНПЖ очень вероятным (J.E. Dominguez-Munoz, 2018).

Раньше данную патологию рассматривали как изолированное поражение одного органа, поэтому алгоритм лечения был направлен на устранение симптомов. Сейчас же концепция лечения пациентов с ЭНПЖ кардинально изменилась. В современном представлении ЭНПЖ лежит в основе развития мальнутриции, которая негативно влияет на весь организм. Поэтому основная цель терапии – это устранение первопричины патологии, а не только ее симптомов.

Главным направлением лечения пациентов с ВЗК является специфическая противовоспалительная терапия. Коморбидным пациентам с ВЗК и ЭНПЖ при наличии клинических проявлений или лабораторных признаков показана заместительная ферментная терапия.

Современный ферментный препарат должен:

- быть устойчивым к действию желудочного сока;
- иметь максимальную площадь контакта с пищевым комком;
- синхронно попадать в желудочно-кишечный тракт с пищей;
- иметь адекватную дозировку.



А.Ю. Филиппова

Согласно рекомендациям Объединенной европейской гастроэнтерологической ассоциации (HaPanEU), для лечения пациентов с ЭНПЖ препаратами выбора являются микросферы или минимикросферы диаметром <2 мм в кишечнорастворимой оболочке. Было показано, что минимикросферы диаметром 1-1,2 мм эвакуируются из желудка одновременно с пищей и имеют более высокую терапевтическую эффективность по сравнению с микросферами размером 1,8-2 мм (J. Matthias Lohr et al., 2017).

Главным критерием корректной заместительной ферментной терапии является прием оптимальной дозы ферментов. Согласно рекомендациям UEG, минимальная доза липазы составляет 40 000-50 000 ЕД во время основного приема пищи и 1/2 дозы – с промежуточными.

При отсутствии эффекта заместительной ферментной терапии дозу препарата увеличивают в 2-3 раза или дополнительно назначают ингибитор протонной помпы (ИПП). При недостаточном эффекте следует искать другую причину нарушения пищеварения. Одной из них может быть повышенная бактериальная колонизация кишечника, что часто встречается у пациентов с хроническим панкреатитом.

Исследования показали, что среди существующих ферментных препаратов только Креон® (Abbott Laboratories GmbH) имеет физиологически обусловленный размер частиц, который обеспечивает их свободное прохождение через привратник (J. Matthias Lohr et al., 2009). Благодаря минимикросферам размером <1,2 мм, помещенным в желатиновую капсулу, заместительная ферментная терапия препаратом Креон® максимально приближена к естественному пищеварению. Использование минимикросфер обеспечивает оптимальное перемешивание препарата с пищевым комком, одновременное попадание с пищей в кишечник, быстрое и полное высвобождение ферментов при pH ≥6.

Преимущества применения минимикросфер размером до 1,2 мм (Креон®) подтверждаются рядом клинических исследований:

- начало липолитической активности препарата Креон® совпадает с физиологическим пищеварением, в то время как микросферы диаметром 2 мм задерживаются в желудке 120 мин и более (P. Kuhnelt et al., 1991);
- площадь контакта ферментов с пищей при использовании минимикросфер в среднем в 1,7-2 раза выше по сравнению с микросферами большего диаметра; важно отметить, что чем больше площадь поверхности контакта жира и липазы, тем активнее происходит процесс гидролиза (J. Matthias Lohr et al., 2009);
- Креон® показывает максимальную липазную активность после 15-минутной инкубации при pH 6, которая составляет 80%; этот же показатель других ферментных препаратов составляет 34-66% (J. Matthias Lohr et al., 2009).

Важным моментом проведения заместительной ферментной терапии является корректная оценка ее эффективности. До недавнего времени об этом можно было судить, исходя лишь из положительной динамики клинических симптомов ЭНПЖ. В новых рекомендациях HaPanEU внимание акцентируется на том, что облегчение симптомов не всегда ассоциируется с нормализацией нутритивного статуса пациента. Недавний обзор подтверждает концепцию контроля нормализации нутритивных параметров (антропометрических и биохимических) как оптимального метода оценки эффективности заместительной ферментной терапии.

Подготовила **Илона Цюпа**

Креон® №1 В МИРЕ СРЕДИ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ¹



*Только Креон® содержит
в своем составе
уникальные* минимикросферы™
с панкреатическими ферментами,
адекватные дозы которых позволяют
снизить риск рецидивов хронического
панкреатита²*

БЫСТРОЕ РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМ ПИЩЕВАРЕНИЯ^{3,4}

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТАХ КРЕОН® 10000, КРЕОН® 25000.

Регистрационные удостоверения МЗ Украины № UA/9842/01/01; № UA/9842/01/02, действительны бессрочно.

Состав: 1 капсула содержит панкреатин в гастрорезистентных гранулах (минимикросферах™). Креон® 10000 – 150 мг панкреатина (липазы 10000 ед. ЕФ, амилазы 8000 ед. ЕФ, протеазы 600 ед. ЕФ); Креон® 25000 – 300 мг панкреатина (липазы 25000 ед. ЕФ, амилазы 18000 ед. ЕФ, протеазы 1000 ед. ЕФ).

Лекарственная форма. Капсулы твердые с гастрорезистентными гранулами.

Код АТХ: A09A A02. Препараты, улучшающие пищеварение, включая ферменты. Полиферментные препараты.

Показания. Лечение экзокринной недостаточности поджелудочной железы у взрослых и детей, вызванная различными заболеваниями, в том числе указанными ниже, но не ограниченными этим перечнем: муковисцидоз, хронический панкреатит; панкреатэктомия; гастрэктомия; операции с наложением желудочно-кишечного анастомоза (например, гастроэнтеростомия по Бильрот II); синдром Швахмана-Даймонда; состояние после атаки острого панкреатита и восстановления энтерального или перорального питания.

Противопоказания. Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому другому компоненту препарата. Особенности применения. У больных муковисцидозом, принимавших высокие дозы препаратов панкреатина, наблюдались сужение илеоцекального отдела кишечника и толстой кишки (фиброзирующая колонопатия). В качестве меры предосторожности рекомендуется в случае появления непривычных абдоминальных симптомов или изменения характера абдоминальных симптомов обратиться за медицинской консультацией, чтобы исключить возможность фиброзирующей колонопатии, особенно если пациент принимает более 10000 ед. липазы/кг/сут.

Применение в период беременности или кормления грудью. При необходимости беременные или кормящие грудью, могут принимать Креон® в дозах, достаточных для обеспечения адекватного статуса питания.

Дети. Креон® можно применять детям.

Способ применения и дозы. Дозирование препарата основано на индивидуальной потребности больного и зависит от тяжести заболевания и состава пищи. Препарат рекомендуется принимать во время или сразу после еды. Капсулы и минимикросферические гранулы следует глотать целиком, не разламывая и не разжевывая, и запивать достаточным количеством жидкости во время или после приема пищи, в т.ч. легкой закуски. Если пациент не может проглотить капсулу целой (например, дети и лица пожилого возраста), ее можно осторожно раскрыть и добавить

минимикросферические гранулы к мягкой пище с кислой средой (pH<5,5), не требующей разжевывания, или к жидкости с кислой средой (pH<5,5) Це може бути яблучне пюре или йогурт, или фруктовый сок с pH<5,5, например, яблочный, апельсиновый или ананасовый сок. Такую смесь не следует хранить. Во время лечения препаратами Креон® очень важно употребление достаточного количества жидкости, особенно в период повышенной её потери. Дефицит жидкости может усилить запоры.

Дозировка при муковисцидозе: начальная доза для детей до 4-х лет составляет 1000 ед. липазы на килограмм массы тела во время каждого приема пищи и для детей в возрасте от 4-х лет — 500 ед. липазы на килограмм массы тела во время каждого приема пищи. Поддерживающая доза для большинства пациентов не должна превышать 10000 ед. липазы на килограмм массы тела в сутки или 4000 ед. липазы на грам потребленного жира.

Дозирование при других видах экзокринной недостаточности поджелудочной железы: дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от степени нарушения пищеварения и содержания жиров в пище. При приеме пищи необходимая доза составляет от 25000 до 80000 ед. ЕФ липазы и половина индивидуальной дозы при легкой закуске.

Побочные реакции. Очень часто отмечались боли в животе*; часто — тошнота, рвота, запор, вздутие живота, диарея*. *Расстройство желудочно-кишечного тракта в основном были связаны с существующим заболеванием. О диареи и боли в животе сообщалось с подобной или меньшей частотой, чем при использовании плацебо.

Нечастыми были сыпь, с неизвестной частотой — зуд, крапивница, гиперчувствительность (анафилактические реакции). Сообщалось о сужении илеоцекального отдела кишечника и толстой кишки (фиброзирующая колонопатия) у больных муковисцидозом, которые принимали высокие дозы препаратов панкреатина.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Исследование взаимодействия не проводилось.

Категория отпуска. Без рецепта.

Полная информация о препаратах находится в инструкции для медицинского применения лекарственного средства Креон® 10000, Креон® 25000 от 22.02.2019 г.

Для публикации в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских и фармацевтических работников, медицинских учреждений.

Литература: 1. Internal calculations based IMS Health data – IMS Health Analytics Link MAT09 2018. 2. Л.И. Буторова с соавт. Хронический панкреатит: особенности клинического проявления заболевания и сравнительная оценка эффективности дозозависимой терапии полиферментными препаратами лечения и профилактики рецидивов заболевания // РМЖ. – 2008. – Т. 9, № 7. – С. 513-523. 3. Lohr J.-M. et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency// Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 21. – R1024-1031 (через 15 минут инкубации минимикросфер препарата Креон® 25000 при pH 6,0 максимальная активность липазы составила 74-82% от исходной дозы). 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Креон® 10 000, Креон® 25000.

* Креон® единственный препарат панкреатина, зарегистрированный в Украине, капсулы которого содержат минимикросферы, согласно данным Государственного реестра лекарственных средств на 01.06.2019.

UACRE190222

За дополнительной информацией обращайтесь в ООО «Абботт Украина»:

01010, г. Киев, ул. Московская, 32/2, БЦ «Сенатор», 7 этаж. Тел.: +38 044 498 60 80, факс: +39 044 498 60 81

Abbott