

Современные подходы к заместительной терапии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы

До недавнего времени считалось, что наиболее частой патологией поджелудочной железы (ПЖ) является хронический панкреатит (ХП), частота которого, по данным литературы, варьирует от 0,2 до 0,68%. Однако исследования последних лет убедительно показывают, что распространенность функциональных нарушений ПЖ, а именно ее внешнесекреторной недостаточности (ВНПЖ), в странах Западной Европы выше, чем распространенность ХП и других заболеваний ПЖ. Так, ВНПЖ разной степени выраженности встречается у 10-13% взрослого населения.

ПЖ взрослого человека натошак выделяет небольшое количество сока с напряжением 0,2-0,3 мл/мин с периодичностью около 90 мин, что составляет базальную секрецию. Постпрандиальная секреция достигает 4,7-5,0 мл/мин, имея характерную динамику во времени. Неорганические компоненты сока и его жидкий компонент выделяются преимущественно клетками протоковой системы железы — дуктулоцитами. В наибольшей концентрации в соке содержатся гидрокарбонаты, в основном натрия (66-127 ммоль/л), и хлориды (54-95 ммоль/л). Гидрокарбонаты обеспечивают основную реакцию секрета (рН 7,5-8,8). Чем выше скорость секреции, тем больше концентрация в соке HCO_3^- и, соответственно, дебит гидрокарбонатов и рН сока. Электролиты нейтрализуют и ощелачивают кислое желудочное содержимое, перешедшее в двенадцатиперстную кишку (ДПК), и таким образом останавливают желудочное пищеварение. При этом инактивируется пепсин (принимает участие и желчь). Электролиты обеспечивают оптимальный рН для гидролиза нутриентов в полости тонкой кишки панкреатическими и кишечными ферментами, повышают гидролитическую активность последних, поддерживают изотонию кишечного химуса, что важно для реализации пищеварительных функций (моторики, секреции, всасывания) и механизмов их регуляции.

У человека в составе панкреатического секрета в ДПК за 1 сут поступает 6-20 г пищеварительных ферментов. Они переваривают белки, липиды, углеводы, олигонуклеотиды.

Ферментовыведительная деятельность ПЖ и ее ациносов характеризуется большим количеством гидролитических ферментов, а некоторые из них синтезируются в нескольких изоформах с их высокими дебитами. Панкреатические ферменты обеспечивают деполимеризацию нутриентов в полостном и пристеночном пищеварении, будучи адсорбированными в составе кишечной слизи и на гликокаликсе энтероцитов. Кроме непосредственной дигестивной роли, панкреатические ферменты, их зимогены и фрагменты выполняют роль физиологически активных веществ, влияя на рилизинг кишечных регуляторных пептидов и аминов, на хемосенсорные пороги дуоденальной слизистой. Многие эффекты панкреатического секрета опосредованы его дигестивными результатами, такими как кишечный мембранный гидролиз нутриентов, всасывание продуктов их гидролиза, стимуляция холекинеза, изменение скорости эвакуации пищевого желудочного содержимого в кишечник и скорости транзита химуса, формирование и поддержание кишечного зубиоза, высвобождение дуоденальных и илеальных регуляторных пептидов. Поэтому при секреторной недостаточности ПЖ

трансформируются пищеварительные и непищеварительные функции желудочно-кишечного тракта, в т. ч. усиливается секреторная активность еще сохранившейся части экзокринного аппарата ПЖ; замедляется транзит химуса, меняется топография тонкокишечного пищеварения (в него включается более дистальная «резервная зона» тонкой кишки), индуцируется синтез ферментов тонкой кишки.

Синдром ВНПЖ представляет собой комплекс расстройств, возникающих в результате нарушения всасывания нутриентов в тонкой кишке. Данный термин включает и синдром нарушенного пищеварения, поскольку различные расстройства процесса переваривания пищи, развивающиеся при этом, приводят к нарушению процессов всасывания вторично. Процессы переваривания и всасывания настолько сложны и связаны между собой, что объединены в термине «мальассимиляция», который предложен для отражения такой ситуации.

Учитывая многообразие причинных факторов, ВНПЖ можно разделить на:

- первичную, при которой наблюдается снижение внутриполостного пищеварения, что обусловлено заболеваниями самой ПЖ, продуцирующей меньшее количество ферментов, необходимых для нормального пищеварения;

- вторичную, которая характеризуется нормальной способностью продукции ферментов ПЖ, но их действие не реализуется в полной мере по причине дисфункций других органов и систем.

Таким образом, ВНПЖ встречается при таких заболеваниях и патологических состояниях, как:

- ХП с болевым и диспептическим синдромами;
- состояние после резекции ПЖ;
- большие кисты, опухоли ПЖ, приводящие к уменьшению объема функционально активной паренхимы;
- обструкция протоков ПЖ (например, опухолью);
- синдром Золлингера-Эллисона (за счет инактивации ферментов в кишечнике);
- муковисцидоз;
- генетически обусловленный изолированный ферментный дефицит;
- врожденная гипоплазия ПЖ (синдром Швахмана, Иогансона-Близзарда) или ее атрофия (синдром Кларка-Хэвилда).

Вторичная ВНПЖ представляет собой ряд патологических состояний, которые инициируются различными заболеваниями и дисфункциями как системы органов желудочно-кишечного тракта, так и другими системами организма. Вторичную ВНПЖ можно условно разделить на:

- гастрогенную панкреатическую недостаточность, которая развивается при хроническом гастрите с пониженной

желудочной секрецией или ахилией; гастродуодените; состоянии после резекции желудка; демпинг-синдроме; формируется вследствие недостаточной секретинной стимуляции ПЖ, а также снижения концентрации разведения ферментов в тонкой кишке;

- энтерогенную панкреатическую недостаточность, которая развивается при хроническом энтерите, синдроме избыточного бактериального роста, синдроме раздраженной кишки и в основном связана с бактериальной контаминацией, а также за счет ускоренного транзита кишечного содержимого; помимо этого, отмечается при атрофическом дуодените за счет расстройств выработки холецистокинина; язвенной болезни ДПК за счет инактивации пищеварительных ферментов и снижения активности энтерокиназы в кишке; интестинальной псевдообструкции за счет нарушения транзита кишечного содержимого и смешивания ферментов с химусом. В ее развитии большое значение имеет не только повреждение слизистой тонкой кишки патогенной и условно-патогенной флорой, но и выделяемые этой флорой эндотоксинами; последние, попадая в кровотоки, негативно влияют на панкреатиты и гепатоциты, т. е. в перспективе способствуют присоединению к энтерогенной и других видов панкреатической недостаточности, в т. ч. первичной;

- гепатохолеогенную панкреатическую недостаточность, встречающуюся при холестатических заболеваниях печени; желчнокаменной болезни; состояниях после холецистэктомии; гепатитах; первичном билиарном циррозе; лечении холестираминол; хроническом холецистите с гипомоторной дискинезией желчного пузыря; связана в основном с нарушением активации липазы в просвете кишки из-за сниженного количества желчных кислот или асинхронии поступления желчи, панкреатических ферментов и химуса в ДПК; нарушение эмульгирования жиров и активации панкреатической липазы в этих условиях приводит к стеаторее;

- дискинетическую панкреатическую недостаточность, связанную с нарушением моторики пищеварительного тракта функционального или другого происхождения; наблюдается при таких состояниях, как функциональная диспепсия, гастростаз, дуоденостаз, дисфункция желчного пузыря и/или сфинктера Одди; следствием таких состояний является нарушение процесса смешивания ферментов с химусом, что опосредует нарушение пищеварения даже при нормальном количестве панкреатических ферментов;

- сосудистую панкреатическую недостаточность, связанную с нарушением микроциркуляции в стенке кишки;

- панкреатическую недостаточность смешанного генеза; встречается при лучевой болезни; ферментной недостаточности у пожилых людей («стареющие» органы пищеварения); после ваготомии и дренирующих операций; в случае передаточного, однообразного питания, длительного постельного режима, гиподинамии, малоподвижного образа жизни; при нарушении пристеночного пищеварения (дефиците дисахаридаз, болезни Крона, глютенной энтеропатии, саркоидозе и др.); ухудшении оттока лимфы от кишки (лимфоме, лимфообструкции,

карциноиде, туберкулезе), сочетанных расстройствах пищеварения (сахарном диабете, лямблиозе, амилоидозе, СПИДе, тиреотоксикозе).

Панкреатическая недостаточность независимо от каузального фактора и патогенетических особенностей развития приводит к нарушению процессов пищеварения и ограничивает усвоение пищи.

Клинические проявления ВНПЖ:

- кашицеобразный стул 2-3 раза в сутки (может достигать 10 раз в сутки);
- «большой панкреатический стул» (чрезмерный, зловонный, сероватого цвета с блестящей поверхностью — жирный);

- лиентерея (макроскопически видимые остатки непереваренной пищи в кале); стеаторея (наличие в кале нейтрального жира — стеаторея 1 типа; наличие жирных кислот, мыла — стеаторея 2 типа; наличие того и другого — стеаторея 3 типа); креаторея (наличие в кале мышечных волокон (++) или (+++)); амилорея (наличие в кале крахмальных зерен, что связано с нарушением всасывания углеводов); стеаторея и креаторея являются поздними симптомами заболевания и возникают обычно лишь при потере 90% массы ПЖ;

- плохая переносимость жирной, копченой, жареной пищи;

- потеря массы тела;

- дигестивный метеоризм (вздутие живота вследствие нарушения процессов пищеварения из-за ферментативной недостаточности ПЖ; недостаток ферментов приводит к тому, что большое количество непереваренных остатков пищи попадает в нижние отделы пищеварительного тракта, в результате чего значительно активизируются процессы гниения и брожения с выделением большого количества газов);

- полифекалия (суточная масса кала превышает 400 г);

- боли в костях, патологические переломы, склонность к судорожным сокращениям и признаки остеопороза в результате избыточного выведения кальция и дефицита витаминов D, V_{12} и жирорастворимых витаминов (A, D, E, K);

- в детском возрасте наблюдается отставание в росте (появляется при тяжелой ВНПЖ);

- нарушения в системе свертываемости крови в виде кровоточивости (гиповитаминоз K);

- расстройство сумеречного зрения, или «куриная слепота», повышенная сухость кожи (гиповитаминоз A);

- склонность к инфекциям, снижение либидо, потенции (гиповитаминоз E);

- отеки за счет потери интестинального белка;

- периферическая нейропатия, проявляющаяся в потере чувствительности (гиповитаминоз V_1 , V_6 , V_{12});

- гиперкератоз, паракератоз, акродерматит (гиповитаминоз A, недостаток цинка);

- бледность кожных покровов, одышка, учащенное сердцебиение, снижение работоспособности и другие признаки V_{12} -дефицитной анемии;

Данные физикального исследования при ВНПЖ на ранних этапах малоинформативны. Иногда при осмотре больных наряду с похудением можно отметить наличие на коже груди, спины и живота ярко-красных пятен правильной округлой формы, не исчезающих

при надавливании (симптом «красных капелек»), сухость и шелушение кожи; также обнаруживаются признаки глосита и стоматита, обусловленные дефицитом витаминов в организме.

При пальпации живота в периоды обострения обычно выявляются вздутие и болезненность в эпигастральной области, области левого подреберья. В редких случаях в период выраженного обострения у худощавых людей можно пропальпировать увеличенную и уплотненную ПЖ.

Следует обратить внимание на то, что причинных факторов развития ВНПЖ достаточно много, а следовательно, клинические проявления заболеваний, инициирующих развитие ВНПЖ, также многообразны.

Диагностика ВНПЖ

Клинические признаки нарушения всасывания

Клинические признаки нарушения всасывания, возникающие при потере 90% массы функционирующей ПЖ:

- жиров и белков (жирный стул, нарушение пищеварения, потеря веса);
- витамина В₁₂ (анемия) и других жирорастворимых витаминов (А, Е, К, D);
- кальция (боли в костях, остеопороз);
- стеаторея более 10 г/сут при наличии менее 100 г жира в ежедневном рационе больного (не позволяет разграничить панкреатическую и кишечную стеаторею).

Физикальное обследование, антропометрия

- Нормальная масса тела: индекс массы тела 18,5–24,9 кг/м².
- Снижение питания (нутритивная недостаточность): индекс массы тела <18,5 кг/м².
- Избыточная масса тела: индекс массы тела >25,0 кг/м².
- Индекс талия/бедро <0,9 (глутеофеморальный тип ожирения).
- Индекс талия/бедро >0,9 (абдоминальный тип ожирения).
- Содержание жировой ткани в организме более 25% (свидетельствует в пользу наличия метаболического синдрома и инсулинорезистентности).

Лабораторные исследования

Гемоцитограмма, липидограмма, общий белок и белковые фракции крови; билирубин, глюкоза, амилаза, липаза; креатинин, АЛТ, АСТ, ЩФ электролиты и показатели кислотно-основного равновесия крови; амилаза и креатинин мочи; метгемальбумин, амилазно-креатининовый показатель, маркеры вирусных гепатитов, онкомаркеры, активность внутриклеточного пищеварения.

Панкреатические функциональные методы исследования экзокринной функции

I. Зондовые (определяют содержание бикарбонатов, ферментов в дуоденальном содержимом).

- Прямые тесты (стимуляция непосредственно ацинарных и протоковых клеток):
 - секретин-холецистокининовый (чувствительность 75%, считается золотым стандартом в диагностике патологии ПЖ);
 - секретин-церулеиновый;
 - эуфиллино-кальциевый тест.
- Непрямые тесты (стимуляция выработки секрета и панкреозимина):
 - тест Лунда (чувствительность 70%; стандартный завтрак – смесь из 18 г оливкового масла, 15 г сухого молока, 40 г глюкозы, 15 г клубничного сиропа, 30 мл теплой воды; информативен лишь при тяжелой экзокринной недостаточности);
 - солянокисло-масляный тест.

II. Беззондовые тесты.

- Прямые (определение содержания панкреатических ферментов в кале):
 - фекальная панкреатическая эластаза I (золотой стандарт неинвазивной диагностики ХП и ВНПЖ; чувствительность и специфичность 95%); при уровне 150–200 мкг/г кала внешнесекреторная недостаточность считается легкой, при уровне 100–150 мкг/г – средней тяжести, при уровне <100 мкг/г – тяжелой; при показателе >200 мкг/г кала экзокринную функцию ПЖ считают неизмененной);
 - химотрипсин в кале.
- Непрямые (определение содержания продуктов гидролиза субстратов):
 - в кале (копроскопия, суточное выделение жира);
 - в моче (ПАБК-тест – исследование в моче парааминобензойной кислоты; панкреолауриловый тест; тест Шиллинга);
 - в выдыхаемом воздухе (13^C-триглицеридный дыхательный тест; определяет активность именно панкреатической липазы в просвете кишки и позволяет разграничить панкреатическую стеаторею от кишечной);
 - 13^C-амилазный дыхательный тест (13С-кукурузнокрахмальный) позволяет выявить дефицит панкреатической амилазы;
 - протеиновый дыхательный тест с 13^C-меченым яичным белком (снижается при ХП по причине недостаточности трипсина).

Инструментальные методы диагностики

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости.

- К эхографическим признакам ХП относят гомогенное диффузное повышение эхогенности паренхимы; неомогенное расположение эхосигналов с чередованием плотных и кистозных участков; излишнюю вариабельность амплитуды и длительности эхосигналов; изменение размеров железы, чаще всего увеличение переднезадних размеров (головки >3 см, тела >2,5 см, хвоста >3 см); кальцификацию железы; конкременты в панкреатических протоках; кисты; расширение панкреатического протока >2,5 мм; деформацию наружных контуров; повышение плотности паренхимы; ограниченную подвижность железы при движениях диафрагмы; фиброз и уменьшение размеров железы с увеличением расстояния между железой и аортой >2 см).

- Другие эхографические симптомы: липоматоз железы, хронический холецистит; билиарный сладж; жировой гепатоз; стеатогепатит; активный гепатит; цирроз печени; холелитиаз; дилатация желчного протока; асцит; портальная гипертензия; гемангиома и киста печени; киста ПЖ; злокачественные новообразования ПЖ, печени и смежных органов.

Чувствительность УЗИ в диагностике ХП – 80–85%, однако всегда надо сопоставлять данные исследования и клинико-лабораторные данные, т. к. результаты УЗИ недостаточно специфичны.

Эзофагогастродуоденофиброскопия (ЭФГДС).

- Зияние «розетки» кардии при неполном закрытии ее сфинктера, ахалазия, желчный рефлюкс, рефлюкс-эзофагит (катаральный, эрозивный и язвенный), пищевод Барретта, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, варикозное расширение вен, стриктура, опухоль, дивертикул, свищ.
- Реактивный рефлюкс-гастрит С, хеликобактерный гастрит В, атрофический гастрит А; эрозивно-геморрагическая и портальногипертензивная

гастропатия, стеноз, опухоль, полип, следствие перенесенного оперативного вмешательства (анастомоз, пептическая язва анастомоза, состояние после пилоропластики или резекции желудка).

- Рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, дуоденит, дуоденостаз, синдром «манной крупы» – жировой лимфангоит при панкреонекрозе.

Компьютерная рентгеновская томография, спиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография органов брюшной полости.

- Увеличение части или всей ПЖ, иногда уменьшение (сморщивание) органа; нечеткость ее контуров, инфильтрацию парапанкреатической клетчатки, увеличение регионарных лимфоузлов, участки фиброза, псевдокисты, кальцинаты ПЖ, расширение вирсунгова протока.
- Негомогенность паренхимы повышенной плотности с кистами и кальцификатами.
- Неровные контуры, расширенные протоки, визуализация протока возможна, если его диаметр >5 мм.
- Расширение желчных протоков при условии увеличения головки железы.
- Признаки сжатия ДПК при увеличении головки железы.
- Увеличение селезенки и тромбоз селезеночной вены.
- Утолщение брюшины и почечной фасции вблизи железы.
- Атрофия ретроперитонеальной жировой ткани.

Эндоскопическая ретроградная холецистохолангиопанкреатография (ЭРХПГ) выявляет нарушения проводимости главного и дополнительного протоков; считается золотым стандартом диагностики; классическим для ХП считают симптом «цепочки озер» (участки сужения и расширения вирсунгова протока), возможны также сегментарная или полная обструкция протоковой системы ПЖ кальцинатами и белковыми пробками.

Тканевая эластография (ЭГ) с использованием чрескожной ультразвуковой эхографии проводится в режиме реального времени, отражает эластичность тканей, используется в диагностике заболеваний расположенных поверхностно органов; позволяет визуализировать различия в деформации тканей под действием давления; при ЭГ давление прикладывается к ткани, при этом разница деформаций между твердыми и мягкими тканями используется для оценки плотности тканей.

Лечение

Методы коррекции ВНПЖ включают исключение провоцирующих факторов, диетические мероприятия и заместительную терапию ферментными препаратами (ФП).

Активность ФП оценивают по активности липазы в стандартных международных единицах, принятых Международной федерацией фармацевтики (Federation International Pharmaceutica Unit), – FIP – или в единицах Европейской Фармакопеи (Pharmacopoea of Europe) – Ph. Eur. Эти единицы идентичны, и в них оценивают также активность протеаз и амилазы.

Липазная активность 1 мг сухого панкреатина колеблется в пределах 17–40 и более FIP. Для обеспечения нормального процесса пищеварения необходимо содержание ферментов в ДПК, составляющее 10–20% от выделяющихся при максимальной стимуляции ПЖ у здоровых лиц. Соответствующая суточная доза равняется 8–10 г панкреатина (100–150 тыс. FIP).

При абсолютной недостаточности ПЖ больному необходимо получать более

25 г панкреатина (400 тыс. FIP) в сутки, однако максимальная суточная доза не должна превышать 1000–1500 тыс. FIP.

Основные группы полиферментных препаратов:

- таблетированные препараты панкреатина или пищеварительные ферменты растительного происхождения;
 - препараты панкреатина с включением компонентов желчи;
 - препараты панкреатина или пищеварительные ферменты растительного происхождения, содержащие адсорбенты (диметокон и др.);
 - капсулы, содержащие микросферы панкреатина, покрытые энтеросолюбильной оболочкой.
- Выбор ФП основывается на следующих показателях:
- абсолютном и относительном содержании ферментов в препарате;
 - наличии оболочки, защищающей ферменты от переваривания желудочным соком;
 - размера таблетки или гранул наполняющей капсулы (эвакуация препарата из желудка одновременно с пищей происходит в случае, если размер частиц не превышает 2 мм);
 - наличии желчных кислот в составе препарата.

Универсальными средствами нормализации пищеварения в пищевом канале при всех видах расстройств являются препараты первой группы, куда входят ФП, содержащие панкреатин в различных дозах (3500, 10 тыс., 20 тыс. FIP и др.), протеазу, амилазу, липазу. Они эффективны в качестве заместительной терапии для коррекции ВНПЖ, а также для купирования болевого синдрома при ХП.

Вторая группа ФП – желчосодержащие препараты. Они имеют определенные показания для назначения, такие как расстройства желудочной секреции, гипомоторная дискинезия желчевыводящих путей и солюбилизации жира, при синдроме раздраженной толстой кишки с нарушением двигательной функции и тонуса, для купирования диспептических симптомов после переизбытка. Из вышесказанного ясно, что ФП второй группы при лечении внешнесекреторной недостаточности ПЖ не являются препаратами первого ряда в заместительной терапии.

Наиболее перспективными на современном этапе являются препараты третьей группы, которые выпускаются в виде капсул, содержащих микрогранулы панкреатина с энтеросолюбильной оболочкой. Для ФП смешивание ферментов с химусом и пассаж по пищеварительному каналу имеют принципиальное значение, поскольку постоянный контакт содержащихся в препарате ферментов с химусом необходим для гидролиза компонентов последнего. Если же химус и ферменты разъединены при транзите, то препарат теряет точку приложения, и гидролиз химуса происходит только за счет собственных панкреатических ферментов, которых при ВНПЖ недостаточно.

В заключение следует подчеркнуть, что заместительная ферментная терапия является необходимым элементом комплексного лечения многих заболеваний пищеварительного канала. Однако только высокодифференцированный подход к назначению полиферментных препаратов является главным условием эффективности терапии, способной обеспечить функционирование пищеварительного тракта. Назначение заместительной терапии ферментными препаратами требует четких критериев и продуманного выбора препарата, основанной суточной дозировки и сроков курсового лечения.