

Ю.И. Решетилов, д.м.н., профессор, Запорожская медицинская академия последипломного образования

Диагностика и лечение внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы: практический подход

Мастер-класс



Ю.И. Решетилов

Клинический сценарий

Мужчина, 55 лет, обратился с жалобами на хроническую диарею, беспокоящую его более 1 года. Медицинский анамнез без особенностей, аллергических реакций не было, хирургических вмешательств не переносил. На протяжении последних 30 лет употребляет спиртные напитки (в среднем 80 г этанола в сутки) и ежедневно выкуривает около 20 сигарет. Ранее пациенту удавалось уменьшать тяжесть диареи с помощью предоставленных ему рекомендаций модифицировать рацион (уменьшить потребление жиров и пищевых волокон), воздерживаться от употребления алкоголя и по требованию принимать антидиарейные препараты.

На момент обращения пациент прекратил прием любых лекарственных средств. Частота стула составляет 4-5 раз в день, при этом стул неоформленный, зачастую жидкий, пенистый, обычно светло-коричневого цвета, неприятно пахнущий. Другие симптомы, в частности спазмы в животе, urgentные позывы к дефекации или кровь в стуле, отсутствуют. Пациент также предъявляет жалобы на боль и дискомфорт в эпигастрии, не связанные приемом пищи, иногда иррадиирующие в спину, с частотой 1-2 раза в месяц и длительными бессимптомными периодами. Боль облегчается после приема неопиоидных анальгетиков по требованию и не была тяжелой настолько, чтобы пациент обращался по этому поводу к врачу. Помимо вышеуказанных симптомов, пациент отмечает снижение массы тела на 4 кг, несмотря на следование обычному рациону; продолжает курить и употреблять алкоголь (20-30 г этанола в день). Семейный анамнез по значимым гастроинтестинальным заболеваниям и злокачественным новообразованиям не отягощен.

Единственным симптомом, выявленным при физикальном обследовании, была легкая болезненность в эпигастрии во время глубокой пальпации. Пациент пониженного питания (индекс массы тела 18,9 кг/м²). Ультразвуковое исследование живота выявило печеночную гемангиому 18×14 мм, а также неоднородную структуру поджелудочной железы (ПЖ) с паренхиматозными микрокальцификатами и местами расширенным главным панкреатическим протоком.

Содержание форменных элементов, сывороточные уровни электролитов и глюкозы, печеночные ферменты, а также уровни азота мочевины, креатинина и триглицеридов в крови в пределах нормы. Сывороточная активность амилазы – 131 МЕ/л (верхняя граница нормы – ВГН – 110 МЕ/л), липазы – 130 МЕ/л (ВГН 57 МЕ/л), альбумин сыворотки – 3,3 г/дл (норма >3,5 г/л). Холестерин сыворотки находится возле нижней границы нормы (НГН). Фекальная эластаза-1 – 32 мкг (НГН 200 мкг), эндоскопическая сонография – хронический панкреатит (3 больших и 6 малых критериев заболевания по классификации Rosemont). Установленный диагноз: «Хронический панкреатит. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ?».

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ВНПЖ) развивается вследствие заболеваний, приводящих к утрате паренхимы ПЖ (например, хронический панкреатит, муковисцидоз), обструкции главного панкреатического протока (опухоль), сниженной панкреатической стимуляции (целиакия) или кислотозависимой инактивации панкреатических ферментов (синдром Золлингера-Эллисона). Хирургические операции на ПЖ или органах гастроинтестинального тракта (например, дуоденопанкреатэктомия, гастрэктомия) также являются частыми причинами ВНПЖ вследствие постпрандиальной асинхронии, сниженной стимуляции или утраты паренхимы ПЖ. Кроме того, ВНПЖ рано или поздно (в зависимости от этиологии заболевания) развивается у большинства пациентов с хроническим панкреатитом.

Помимо абдоминальных спазмов и типичных характеристик стула, сопровождающих стеаторею (неоформленный, жирный, неприятно пахнущий, объемный, трудно смываемый стул), которые не всегда очевидны из-за того, что пациенты часто ограничивают потребление жиров, ведущим клиническим признаком ВНПЖ является недостаточность питания. Так, у пациентов с ВНПЖ мальдигестия является главной причиной снижения веса. У таких больных часто наблюдаются низкие циркулирующие уровни микронутриентов, в частности жирорастворимых витаминов, и липопротеинов, что ассоциируется с высокой заболеваемостью и смертностью вследствие повышенного риска кардиоваскулярных событий и осложнений, связанных с недостаточным питанием. Например, у пациентов с хроническим панкреатитом риск смерти в 4-5 раз выше, чем у лиц соответствующего пола и возраста из общей популяции.

Как диагностировать ВНПЖ?

Функциональная оценка экзокринной функции ПЖ может быть полезной для подтверждения диагноза хронического панкреатита в случаях, когда результаты морфологических и визуализирующих исследований являются неоднозначными. Тем не менее главная роль функционального обследования ПЖ состоит в выявлении первичной или вторичной панкреатической недостаточности у пациентов с установленными заболеваниями ПЖ, а также у больных, перенесших гастроинтестинальные операции, для уточнения показаний к назначению заместительной ферментной терапии (ЗФТ) и контроля эффективности лечения.

Золотым стандартом в диагностике мальдигестии жиров является количественное определение коэффициента абсорбции жиров (КАЖ) после определения фекального жира с помощью классического теста Ван де Камера. В то же время этот тест обладает рядом существенных недостатков, ограничивающих его клиническую применимость. Так, пациенты должны придерживаться стандартной диеты с содержанием жиров около 100 г/сут на протяжении 5 последовательных дней и собирать весь стул за последние 3 дня этого периода. Помимо комплайенса, известные трудности представляет транспортировка стула в лабораторию. Стул, собранный за 3 дня, сначала гомогенизируется, а затем обрабатывается ручным методом, что делает этот тест неприятным и обременительным. Внедрение метода, основанного на анализе отражения ближней инфракрасной области спектра (NIRA), значительно упростило количественное определение жиров в стуле и способствовало более широкому применению данного теста в рутинной клинической практике, однако не устранило трудности, связанные с комплайенсом пациентов.

Дыхательный тест со смешанными триглицеридами, мечеными ¹³C, был разработан и оптимизирован как альтернатива КАЖ в диагностике ВНПЖ. В ходе этого исследования пациенту назначается меченый субстрат перорально вместе с тестовым блюдом. После интрадуоденального гидролиза субстрата специфическими панкреатическими ферментами меченные ¹³C метаболиты высвобождаются, всасываются из просвета кишки и метаболизируются в печени. В результате печеночного метаболизма высвобождается в кровь и затем элиминировается легкими ¹³CO₂. Количество ¹³CO₂ в выдыхаемом воздухе, которое косвенно отражает экзокринную функцию ПЖ, можно измерить с помощью масс-спектрометрии или инфракрасного анализа. В соответствии с протоколом, разработанным группой испанских ученых (J.E. Dominguez-Munoz et al., 2007), 250 мг триглицеридов, меченных ¹³C, смешиваются с твердым тестовым блюдом, содержащим 16 г жиров. Образцы выдыхаемого воздуха собираются в стеклянные пробирки объемом 10 мл до и затем каждые 30 мин на протяжении 6 ч после употребления блюда. Для предотвращения возможных проблем, связанных с опорожнением желудка, за 20-30 мин до еды назначается перорально однократная доза прокинетики (например, метоклопрамида). Результаты теста выражаются как суммарное количество ¹³CO₂ за 6-часовой период. По данным авторов, чувствительность дыхательного теста в установлении диагноза мальдигестии жиров превышает 90%. Этот тест также характеризуется высокой точностью в диагностике мальдигестии при вторичной ВНПЖ, например у пациентов, перенесших частичную или тотальную гастрэктомию либо дуоденопанкреатэктомию. По данным J.E. Dominguez-Munoz и соавт. (2007), дыхательный тест с мечеными триглицеридами является высокочувствительным и легко воспроизводимым и может использоваться не только для диагностики ВНПЖ, но и для контроля эффективности пероральной ЗФТ у таких больных.

Хотя определение КАЖ и дыхательный тест являются методами выбора в диагностике ВНПЖ, в реальной клинической практике эти исследования не получили широкого распространения. В отсутствие возможности проведения данных тестов врачу, занимающемуся ведением таких больных, приходится полагаться на ряд практических моментов. Во-первых, вероятность ВНПЖ у пациентов, перенесших тяжелый некротизирующий панкреатит, операции на органах гастропанкреатодуоденальной зоны, а также у больных раком головки ПЖ составляет 80% и выше, следовательно, в таких случаях ЗФТ можно начинать без проведения диагностических тестов. Во-вторых, хорошо известно, что у пациентов с длительно существующим хроническим панкреатитом панкреатическая функция тесно коррелирует с морфологией ПЖ; в частности, большинство больных хроническим панкреатитом с кальцификацией ПЖ и дилатированным главным панкреатическим протоком имеют ВНПЖ и, следовательно, нуждаются в ЗФТ. Таким образом, морфологические данные можно использовать в качестве косвенных доказательств в пользу диагноза ВНПЖ.

Лечение ВНПЖ

Цель заместительной терапии панкреатическими ферментами – не только устранить симптомы, обусловленные мальдигестией, но и прежде всего нормализовать статус питания пациента. Основу лечения ВНПЖ

составляет пероральное применение экзогенных панкреатических ферментов. Роль диетических модификаций, традиционно применявшихся в ведении этого состояния, вероятно, нуждается в пересмотре.

Когда показана заместительная терапия панкреатическими ферментами?

Классическими кандидатами на проведение ЗФТ считаются пациенты с ВНПЖ, у которых отмечаются снижение веса, выделение со стулом >15 г жира в сутки при потреблении с пищей 100 г/сут и/или значимые симптомы стеатореи. Целесообразность лечения больных с бессимптомной стеатореей <15 г/сут не так очевидна. Тем не менее недавно было установлено, что у пациентов с бессимптомной стеатореей <15 г/сут и стойким снижением циркулирующих уровней ряда панкреатических ферментов, отражающих статус питания (жирорастворимых витаминов, преальбумина и ферритина), назначение ЗФТ позволяет нормализовать эти параметры (J.E. Dominguez-Munoz, J. Iglesias-Garcia, 2010). Таким образом, результаты данного исследования указывают на необходимость проведения ЗФТ у всех пациентов с ВНПЖ и мальдигестией липидов независимо от степени стеатореи и наличия или отсутствия ассоциированных симптомов с целью профилактики потенциально значимого дефицита питания.

Какие изменения диеты рекомендуются пациентам с ВНПЖ?

Традиционно ведение пациентов с ВНПЖ начинали с ограничения потребления жиров в попытке уменьшить стеаторею. Как правило, таким больным рекомендовали диету, содержащую <20 г жиров в сутки. Однако на сегодня доказано, что ограничение потребления жиров приводит к недостаточному поступлению жирорастворимых витаминов, всасывание которых у больных ВНПЖ и без того нарушено (J.E. Dominguez-Munoz et al., 2007). Кроме того, при изучении метаболизма экзогенных и эндогенных ферментов при прохождении тонкого кишечника было установлено, что время полужизни ферментной активности увеличивается при наличии соответствующих субстратов (G. Holtmann et al., 1997). Это означает, что поддержание активности липазы во время кишечного транзита требует присутствия триглицеридов пищи. На экспериментальной модели ВНПЖ у собак было продемонстрировано, что переваривание и всасывание жиров были выше, если ЗФТ проводилась на фоне диеты с высоким содержанием жиров по сравнению с низкожировой диетой (A. Suzuki et al., 1999). Таким образом, ограничение потребления жиров больше не рассматривается как обязательный компонент ведения пациентов с ВНПЖ.

Больным с ВНПЖ в целом рекомендуется принимать пищу часто и небольшими порциями и избегать трудноперевариваемых продуктов (например, бобовых). Диета, богатая клетчаткой, повышает секрецию панкреатической липазы, но при этом подавляет ее активность более чем на 50%, поэтому следование такой диете нельзя считать адекватным. Среднецепочечные триглицериды, которые всасываются непосредственно слизистой тонкой кишки, помогают обеспечить дополнительные калории пациентам со сниженной массой тела, а также уменьшить стеаторею у больных с недостаточным ответом на ЗФТ. В некоторых случаях пациентам

Продолжение на стр. 4.

Ю.И. Решетилев, д.м.н., профессор, Запорожская медицинская академия последипломного образования

Диагностика и лечение внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы: практический подход

Мастер-класс

Продолжение. Начало на стр. 3.

с ВНПЖ может потребоваться назначение жирорастворимых витаминов.

Чем обеспечивается адекватная заместительная ферментная терапия?

В ответ на прием пищи секреция панкреатических ферментов быстро увеличивается примерно в 6 раз и через 20–60 мин достигает максимальных значений. Затем секреция снижается до уровня, в 3–4 раза превышающего препрандиальный, и сохраняется на нем 3–4 ч. Такой постпрандиальный паттерн секреции означает, что после употребления обычной смешанной пищи у здоровых лиц максимальная секреция липазы достигает 3000–6000 МЕ/мин при среднем уровне 2000–4000 МЕ/мин. ЗФТ, назначаемая с целью коррекции ВНПЖ, в идеале должна имитировать этот паттерн.

На фармацевтическом рынке отсутствуют препараты, способные доставить в просвет двенадцатиперстной кишки более 360 000 МЕ активной липазы, которые секретируются ПЖ в физиологических условиях. Тем не менее благодаря эффекту желудочной липазы и остаточной панкреатической секреции при назначении современных препаратов можно значительно улучшить или даже нормализовать переваривание и всасывание жиров у большинства пациентов с ВНПЖ. Для предотвращения стеатореи у таких больных ферментные препараты должны быть способны доставить в дуоденальный просвет не менее 30 000 МЕ активной липазы с пищей. Липаза, высвобождающаяся в желудке, в условиях высокой кислотности подвергается протеолитической инактивации, поэтому ферментные препараты, применяющиеся для коррекции ВНПЖ, должны иметь кишечнорастворимую оболочку.

На основании концепции о том, что для оптимального переваривания и всасывания экзогенные ферменты должны проявлять свое действие на принятую пищу и выход ферментов из желудка должен происходить одновременно с нутриентами, препараты для ЗФТ обычно рекомендуются принимать вместе с едой. Влияние схемы приема на эффективность ЗФТ в лечении ВНПЖ изучалось в проспективном рандомизированном перекрестном исследовании с участием 24 пациентов с хроническим панкреатитом и мальдигестией, обусловленной ВНПЖ (J.E. Dominguez-Munoz et al., 2005). Результаты показали, что эффективность ЗФТ была выше, если ферменты назначались порционно во время еды либо сразу после еды по сравнению с приемом непосредственно перед едой.

Какие факторы препятствуют нормализации переваривания жиров на фоне адекватной ЗФТ?

Несмотря на применение современных ферментных препаратов с кишечнорастворимой оболочкой, переваривание жиров не удается нормализовать примерно у половины пациентов с ВНПЖ. Среди факторов, препятствующих полному устранению стеатореи в данной клинической ситуации, можно отметить недостаточный комплаенс пациентов, использование низких доз ферментов, кислую среду в тонком кишечнике, синдром избыточного бактериального роста и др. Ключевым фактором в терапии пациентов с ВНПЖ пероральными ферментными препаратами является комплаенс. Пациенты должны осознавать значимость терапии и соблюдения правильной схемы приема ферментов. Кроме того, назначенная доза должна быть достаточно высокой — минимальная доза на один прием пищи составляет 40 000 — 50 000 МЕ липазы.

Патологически низкая панкреатическая секреция бикарбонатов у пациентов

с ВНПЖ ассоциируется с недостаточным буферным эффектом в проксимальных отделах тонкой кишки. В свою очередь, pH <4 приводит к необратимой инактивации эндогенной и экзогенной панкреатической липазы, а также преципитации желчных солей, которая способствует мальдигестии жиров. Учитывая, что препаратам с кишечнорастворимой оболочкой для высвобождения ферментов необходим pH >5, при низкой секреции бикарбонатов ферменты могут начинать высвобождаться только в дистальных сегментах тонкой кишки, в результате чего эффективность лечения снижается.

До 40% пациентов с ВНПЖ, обусловленной хроническим панкреатитом, имеют сопутствующий синдром избыточного бактериального роста. Предположительно это связано с дефектом так называемой хаускиперной функции (от англ. housekeeper — «домохозяйка») гастроинтестинальной моторики и билиопанкреатической секреции между приемами пищи. Так, в исследовании O. Piegamo и соавт. (1995) было продемонстрировано, что у больных хроническим панкреатитом утрачивается физиологическая синхрония между кишечными сокращениями и панкреатической секрецией в межпищеварительный период, что в сочетании с выраженным снижением секреции панкреатических ферментов может стимулировать избыточный рост бактерий.

Как повысить эффективность ферментной терапии?

Чтобы обеспечить максимальную эффективность пероральной ЗФТ в ведении ВНПЖ, прежде всего следует убедиться в том, что пациент правильно принимает назначенные ферментные препараты. Дозы ферментов должны быть достаточно высокими — минимальная доза составляет 40 000 — 50 000 МЕ липазы на основной прием пищи и 20 000 — 25 000 МЕ липазы на «перекусы». При недостаточном ответе на оптимальные дозы ферментов следует назначить кислотоснижающие препараты. Наконец, в особо упорных случаях рекомендуются выявление и лечение синдрома избыточного бактериального роста.

Как указывалось выше, низкий интрадуоденальный pH может инактивировать эндогенную и экзогенную (в отсутствие кишечнорастворимой оболочки) липазу, препятствовать высвобождению активной липазы из кишечнорастворимых препаратов в проксимальных отделах тонкого кишечника и вызывать преципитацию желчных солей. Подавив желудочную секрецию соляной кислоты, можно повысить интрагастральный pH, уменьшить кислотную нагрузку на двенадцатиперстную кишку и таким образом повысить эффективность ЗФТ. В частности, комбинирование ферментных препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, с антагонистами H₂-рецепторов или ингибиторами протонной помпы (ИПП) демонстрировало положительный эффект у больных муковисцидозом (Cargoccio et al., 1992; M. Proesmans, K. DeVoock, 2003). В недавнем исследовании было установлено, что добавление ИПП позволяет значительно улучшить или даже нормализовать переваривание

Рекомендации для пациента

ВНПЖ у данного больного была подтверждена с помощью определения КАЖ, который составил 79,8% (норма >92,5%). Результаты дыхательного теста с мечеными триглицеридами также показали ВНПЖ. Проведено нутрициологическое обследование: масса тела — 60 кг, ИМТ — 18,9 кг/м², лимфоциты — 800/мм³ (норма >1000/мм³), преальбумин — 17 мг/дл (НГН 21 мг/дл), ретинолсвязывающий протеин — 2,1 мг/дл (НГН 3,0 мг/дл), витамин А — 21 мкг/дл (норма >30 мкг/дл), витамин В₁₂ — 160 пг/мл (норма >200 пг/мл). Назначена ЗФТ в дозе 50 000 МЕ липазы на основной прием пищи (Пангрол 25 000 по 2 капсулы) и 20 000 МЕ липазы на «перекусы» (Пангрол 10 000 по 2 капсулы). Пациенту рекомендованы рациональное питание без диетических ограничений, отказ от курения и употребления алкоголя.

При обследовании через 3 мес: симптомы отсутствуют; нутрициологические параметры несколько улучшились, но остаются нарушенными. КАЖ на фоне пероральной ЗФТ — 86%. В схему лечения добавлен омепразол в дозе 40 мг перед завтраком и ужином.

При обследовании через 1 год: симптомы отсутствуют, нутрициологические параметры нормализовались: ИМТ — 21,4 кг/м², альбумин — 3,8 мг/дл, преальбумин — 27 мг/дл, ретинолсвязывающий протеин — 4,4 мг/дл, витамин А — 42 мкг/дл, витамин В₁₂ — 380 пг/мл.

Таким образом, эффективная ЗФТ позволила не только купировать диарею как проявление стеатореи, но и устранить важные клинико-лабораторные отклонения, возникающие вследствие ВНПЖ. Необходимо подчеркнуть, что более простая тактика ведения данного пациента могла бы основываться на наличии симптомов (хронической диареи), морфологического диагноза тяжелого хронического панкреатита, концентрации фекальной эластазы <50 МЕ/г и недостаточного питания. Такому больному можно было бы без дополнительных исследований назначить стандартные дозы ферментных препаратов — 40 000 — 50 000 МЕ липазы на основной прием пищи и 20 000 — 25 000 МЕ липазы на «перекусы» с последующим наблюдением в динамике.

жиров у пациентов с ВНПЖ и неполным ответом на ЗФТ препаратами с кишечнорастворимой оболочкой. Тем не менее такое комбинированное лечение не следует использовать у пациентов с адекватным ответом на монотерапию ферментными препаратами.

Независимо от назначенного лечения оценка терапевтической эффективности панкреатических ферментов традиционно основывалась на клинических параметрах, таких как увеличение или стабилизация массы тела, и улучшение симптомов, обусловленных стеатореей. В настоящее время доказано, что такого клинического обследования недостаточно, и достижение нормально-нутрициологического статуса у пациентов с ВНПЖ возможно только при нормализации переваривания жиров, которая должна быть верифицирована объективными методами (нормализация коэффициента всасывания жиров, результатов дыхательного теста с мечеными ¹³C смешанными триглицеридами и специфических нутритивных параметров) (J.E. Dominguez-Munoz et al., 2007; J.E. Dominguez-Munoz, J. Iglesias-Garcia, 2010).

Как лечить ВНПЖ у оперированных больных?

ВНПЖ развивается у большинства пациентов, перенесших частичную либо тотальную гастрэктомию или дуоденопанкреатэктомию. В патогенезе ВНПЖ у таких больных принимает участие множество факторов, в том числе сниженная постпрандиальная стимуляция панкреатической секреции вследствие нейрорефлекторных нарушений

и сниженного высвобождения холецистокинина; первично сниженная панкреатическая секреция; поступление крупных, трудноперевариваемых частиц пищи в просвет тощей кишки при резецированном привратнике; постпрандиальная асинхрония между выходом нутриентов из желудка и билиопанкреатической секрецией. Несмотря на ведущую роль ВНПЖ в нарушении нутритивного статуса оперированных больных, количество исследований, посвященных изучению пользы ЗФТ в данных клинических условиях, на сегодня ограничено. Тем не менее было установлено, что у пациентов, перенесших дуоденопанкреатэктомию, лечение препаратами с кишечнорастворимой оболочкой ассоциируется с более выраженным увеличением массы тела по сравнению с приемом непокрытых препаратов. Кроме того, у оперированных больных с недостаточным ответом на монотерапию ферментами повысить эффективность лечения можно путем уменьшения желудочной кислотной секреции с помощью ИПП. В целом ведение ВНПЖ у пациентов, перенесших хирургические вмешательства в гастропанкреатодуоденальной зоне, осуществляется так же, как и у больных хроническим панкреатитом.

Ступенчатая ЗФТ

Современным подходом к ЗФТ является ступенчатая ферментотерапия с постепенным повышением (step-up) или снижением (step-down) дозы ферментных препаратов. Ступенчатая ферментотерапия должна проводиться лекарственными формами, содержащими оптимальное соотношение ферментов с разной дозировкой по уровню липазы, причем желательно одного производителя. В настоящее время на рынке Украины наиболее целесообразно проведение ступенчатой ферментотерапии препаратами компании Berlin-Chemie (Menarini Group), продукция которой представлена высоко-, средне- и низкодозовыми хорошо сбалансированными ферментными препаратами в таблетированной форме: Пангрол 20 000, Мезим форте 10 000 и Мезим форте соответственно, а также высоко- и среднедозовыми капсулированными препаратами — Пангрол 25 000 и Пангрол 10 000 (табл.).

Таблица. Препараты панкреатических ферментов для ступенчатой ЗФТ

Препарат	Лекарственная форма	Единицы Европейской Фармакопеи		
		Липаза	Амилаза	Протеаза
Пангрол 10 000	Капсула твердая	10 000	9000	500
Пангрол 25 000	Капсула твердая	25 000	22 500	1250
Пангрол 20 000	Таблетка, покрытая оболочкой, кишечнорастворимая	20 000	12 000	900
Мезим форте 10 000	Таблетка, покрытая оболочкой, кишечнорастворимая	10 000	7500	375
Мезим форте	Таблетка, покрытая оболочкой	3500	4200	250