

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Хронический панкреатит и персистирующая стеаторея: как правильно определить цели лечения и оптимальную дозу ферментов?

Случай из практики

Клинический сценарий

48-летний мужчина обратился к своему семейному врачу по поводу хронической диареи, продолжающейся в течение последнего года. Ранее ничем не болел, хирургические вмешательства не проводились. Аллергологический анамнез не отягощен, кровные родственники гастроэнтерологическими и онкологическими заболеваниями не страдали. На протяжении последних 20 лет ежедневно употребляет до 80 г и больше алкоголя в день, курит до 20 сигарет в день. При соблюдении диеты (уменьшение потребления жирной пищи и пищевых волокон), отказе от алкоголя и приеме антидиарейных препаратов (лоперамид, диосмектит) расстройство стула уменьшается. На момент обращения к врачу никаких медикаментов не принимает, отмечает неоформленный, периодически жирный, пенистый, обильный стул светло-коричневого цвета, мажущий унитаз, иногда стул отмечается ночью. Других симптомов, таких как urgentный стул, боль при дефекации и наличие видимой крови в кале, нет. На протяжении многих лет периодически (1-2 раза в месяц) отмечаются боли в эпигастрии, четко не зависящие от приема пищи, иррадиирующие в спину, продолжающиеся несколько дней, купирующиеся приемом обычных анальгетиков и не требующие специального обращения к врачу. За последний год, несмотря на полноценное питание, потерял в весе около 4-5 кг. На момент осмотра по-прежнему ежедневно употребляет алкоголь (20-30 г этанола) и курит.

При осмотре: несколько пониженного питания (индекс массы тела, ИМТ – 18,5), при глубокой пальпации определяется умеренная болезненность в эпигастрии. При абдоминальном УЗИ выявлена жировая инфильтрация печени, неровность контуров и наличие мелких кальцификатов в паренхиме поджелудочной железы (ПЖ), небольшое неравномерное расширение вирсунгова протока. Общий анализ крови, содержание электролитов, печеночные и почечные пробы – в пределах нормы. Несколько повышены уровни сывороточной амилазы и липазы, соответственно 125 г/л и 120 г/л (при соответствующих верхних границах нормы 110 г/л и 57 г/л), снижен уровень альбумина (33 г/л) и общего холестерина сыворотки крови.

Больному назначен анализ кала на эластазу 1 (ее уровень оказался 32 мкг/г кала при норме более 200 мкг/г кала) и эндоскопия, которая выявила наличие 3 главных и 6 дополнительных критериев хронического панкреатита (ХП) по классификации Rosemont. На основании этого был поставлен диагноз ХП и заподозрено наличие выраженной внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ).

При рассмотрении тактики ведения данного пациента возникает несколько вопросов. В частности, необходимы ли еще какие-либо тесты для подтверждения диагноза ВНПЖ, и если да, то какие? Какова основная цель лечения, и какие стратегии ведения больных существуют? Как и чем лечить пациента? Как правильно подобрать необходимую дозу пероральных ферментов для заместительной ферментной терапии (ЗФТ), и на каких конечных точках она должна основываться?

Какова цель ЗФТ?

В дополнение к соответствующим симптомам главным последствием мальдигестии вследствие ВНПЖ является мальнутриция. В одном из исследований недавно было продемонстрировано, что адекватный симптоматический ответ на пероральную ЗФТ не ассоциируется с нормализацией нутритивного статуса почти у 67% пациентов с ВНПЖ. Таким образом, пероральная ЗФТ у таких пациентов не может быть должным образом оптимизирована, если она основывается только на клинической оценке симптомов, связанных с мальдигестией. Это очень важно, поскольку исходя из результатов рандомизированного контролируемого испытания (РКИ), недавно проведенного в США, ЗФТ применяется примерно у 70% пациентов с ХП, однако назначают ее главным образом тем больным, которые имеют соответствующую симптоматику – боль, проявления экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ. Кроме того, сниженный уровень циркулирующих микронутриентов, жирорастворимых витаминов и липопротеинов связан с повышением смертности вследствие усиления риска возникновения осложнений, обусловленных мальнутрицией, а также вследствие усиления кардиоваскулярного риска. Основываясь на этих положениях, основная цель ЗФТ заключается не только в том, чтобы устранить диарейный синдром и потерю веса, как это считалось ранее, но и в том, чтобы нормализовать микронутриентный статус.

Когда, как и в каких дозах необходимо применять ферментные препараты?

Лечение ВНПЖ строго показано у больных с симптоматической стеатореей (диарея и/или снижение массы тела) или стеатореей более 7 г жира/сут. Пероральные ферментные препараты (ФП) следует применять в дозе, способной максимально улучшить переваривание и всасывание нутриентов. Исходя из теоретических предпосылок, подбор необходимой дозы должен базироваться на:

- симптоматическом ответе (уменьшение/исчезновение диареи и потери веса);
- массе тела пациента (идеальном ИМТ);
- количестве принимаемой пищи;
- содержании жира в стуле;
- нутритивном статусе пациента.

К сожалению, пока что нет научно обоснованных ответов на эти вопросы, хотя результаты отдельных исследований могут помочь при принятии решения в клинической практике.

ЗФТ в идеале, насколько это возможно, должна имитировать постпрандиальную секрецию панкреатических ферментов в необходимое время и в достаточном количестве. Ни один из доступных коммерческих ФП не способен обеспечить высвобождение в просвет двенадцатиперстной кишки более 360 000 МЕ активной липазы, которая в физиологических условиях постпрандиально секретруется ПЖ. Тем не менее, возможно, благодаря действию желудочной липазы и остаточной сохранившейся панкреатической секреции у большинства пациентов с ВНПЖ переваривание и всасывание жиров при применении доступных ФП могут значительно улучшаться и даже нормализоваться.

Для того чтобы предотвратить возникновение стеатореи у этих пациентов, применяемые ФП должны обеспечивать высвобождение в двенадцатиперстной кишке по меньшей мере 30 000 МЕ (в среднем 36 000 МЕ) активной липазы с каждым приемом пищи. Эта цель может быть труднодостижимой из-за желудочной секреции кислоты, непараллельной эвакуации из желудка нутриентов и принятых ферментов и, как следствие, протеолитической инактивации высвобождаемой липазы. Всех этих проблем можно избежать при применении ферментов с кишечнорастворимым покрытием, выпускаемых в виде минимикросфер.

В отличие от безоболочечных или однооболочечных ферментов эффективность кишечнорастворимых форм ферментов в минимикросферах при лечении ВНПЖ доказана в хорошо спланированных двойных слепых РКИ на достаточном количестве больных ХП. В этих исследованиях показано, что у таких пациентов при приеме ферментов коэффициент абсорбции жира (КАЖ) повышается на 32-38%, в то время как при приеме плацебо – только на 8-12%, причем эта значительная и достоверная разница сохраняется постоянно. Аналогичные результаты были получены и у пациентов с вторичной ВНПЖ, возникающей при некоторых клинических состояниях, в частности у больных с кистозным фиброзом, а также после гастроинтестинальных и панкреатических резекций. ФП, ранее выпускавшиеся в виде таблеток или инкапсулированных порошков, не защищали липазу от инактивации хлористоводородной кислотой желудка, и только около 8% от общего количества принятой липазы достигало места своего назначения – начальных отделов тонкой кишки. Поэтому для обеспечения необходимого для переваривания жиров количества липазы ранее был необходим 8-10-разовый прием этих препаратов в течение дня.

Поскольку экзогенные ферменты должны воздействовать на нутриенты, поступающие с пищей, а для оптимального переваривания и всасывания ферменты должны эвакуироваться из желудка параллельно с нутриентами, общепринято, что ФП необходимо принимать вместе с пищей или закусками. Эффективность разных схем приема ФП с заместительной целью для коррекции ВНПЖ исследовалась в открытом рандомизированном проспективном сравнительном перекрестном исследовании. Результаты этого исследования подтвердили, что эффективность ЗФТ была достоверно выше в случаях, когда больные принимали ФП именно во время приема пищи, чем до или после него. Соответствующие пропорции пациентов, у которых переваривание жиров при этом нормализовалось, в указанном исследовании составили 63, 54 и 50%.

Терапевтическое применение ферментов стало возможным после того, как в США в 1938 году был принят Федеральный акт о пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах, хотя он и не определял требования по безопасности и эффективности ФП. Однако полученные впоследствии многочисленные данные о выраженных различиях в биодоступности разных ФП, приводивших к их как недостаточному, так и избыточному назначению, заставили FDA в 2004 году



С.М. Ткач

полностью пересмотреть требования относительно безопасности и эффективности ферментов, применяющихся для ЗФТ. Все ФП для ЗФТ, одобренные FDA в соответствии с новыми требованиями, являются препаратами, содержащими панкреатическую липазу свиного происхождения, и покрыты кишечнорастворимой оболочкой. Без сомнения, по мере создания новых лекарственных форм будут регистрироваться и выходить на рынок ФП с более высокой стабильностью и улучшенным высвобождением ферментов.

Основные причины неудачной ЗФТ

Исследования, проводимые в этой области, постоянно демонстрируют, что ЗФТ различными препаратами в разных дозировках значительно уменьшает стеаторею, однако даже при использовании оптимальных индивидуальных дозировок ФП в зависимости от показателей функциональных тестов могут быть неудачи или неполный эффект от лечения.

Основными причинами этого обычно являются:

- плохой комплаенс (избыточное употребление жиров, неаккуратный прием – не при каждом приеме пищи, не в начале еды);
- инактивация фермента соляной кислотой (липаза необратимо инактивируется при pH<4);
- сопутствующие состояния, вызывающие стеаторею (целиакия, чрезмерный бактериальный рост);
- десинхронизация транзита ФП с химусом (при гастропарезе, размерах микросфер ФП >1,6 мм).

У пациентов, приверженных к терапии, главным фактором неудачной ЗФТ является закисление двенадцатиперстной кишки вследствие сниженной секреции панкреатических бикарбонатов. В нескольких исследованиях у пациентов, которым проводилась ЗФТ, было показано достоверное улучшение переваривания жиров при дополнительном угнетении желудочной кислотной продукции. Так, назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) дважды в сутки позволило повысить эффективность ЗФТ на 7-8%.

Зависит ли лечение ВНПЖ от этиологии?

Лечение ВНПЖ, возникшей вследствие состояний, приводящих к первичному снижению панкреатической секреции (ХП, перенесенный панкреонекроз, кистозный фиброз, рак ПЖ) должно проводиться по указанной выше схеме. Эта концепция подтверждена результатами РКИ, проведенных с участием пациентов с кистозным фиброзом. В тех случаях, когда ВНПЖ развивается вторично вследствие анатомических изменений (снижение постпрандиального высвобождения холицистокинина, асинхрония между опорожнением желудка и билиопанкреатической секрецией), в частности после гастроинтестинальной или панкреатической хирургии, ее лечение может несколько отличаться. Исследования по этому вопросу на сегодняшний день проведено немного, но их результаты свидетельствуют о том, что эффективность ЗФТ в таких случаях четко зависит от формы препаратов. Так, у пациентов после

панкреатодуоденальной резекции применение ФП в виде минимикросфер с кишечнорастворимым покрытием демонстрировало значительно более быстрое и выраженное увеличение массы тела, чем применение однооболочечных ФП. В таких случаях лечение ВНПЖ путем применения ФП в виде минимикросфер с кишечнорастворимым покрытием эффективно в такой же степени, как и у пациентов с ХП. Кроме того, как и у больных ХП, при недостаточной эффективности ЗФТ у пациентов после панкреатодуоденальной резекции будет полезным дополнительное назначение ИПП с целью угнетения желудочной секреции. Основываясь на этих ограниченных данных, общепринято, что лечение ВНПЖ у постхирургических больных должно быть таким же, как и у больных ХП.

Стратегия ведения больного

Лечение ВНПЖ базируется на пероральном применении экзогенных панкреатических ферментов, так называемой заместительной ферментной терапии. Одновременно с этим важную роль играет определенная модификация диеты, особенностью которой в настоящее время пересмотрены. Исходя из классических представлений, начальной рекомендацией для больных с ВНПЖ и стеатореей является ограничение поступления жира с пищей. Для уменьшения стеатореи традиционно рекомендовалась диета, содержащая менее 20 г жира/сут. Тем не менее ограничение дневного потребления жира ассоциируется с недостаточным поступлением жирорастворимых витаминов, что в сочетании с мальабсорбцией в результате ВНПЖ приводит к их дефициту в организме. Кроме того, изучение уровня эндогенных и экзогенных ферментов во время тонкокишечного транзита показало, что их сохранность и стабильность увеличивается при условии наличия в просвете кишки субстратов, на которые они воздействуют. Поэтому для сохранения достаточной липазной активности во время тонкокишечного транзита необходимо наличие в пище триглицеридов. На экспериментальных моделях ВНПЖ у собак было показано, что переваривание и абсорбция жиров при пероральном приеме экзогенных ферментов были выше на фоне диеты с высоким содержанием жира, чем на фоне низкожировой диеты. В частности, КАЖ на фоне высокожировой диеты при одном и том же количестве экзогенных ферментов был на 4-20% выше, чем при низкожировой диете. Поэтому в настоящее время ограничение жиров в пище не должно рассматриваться как обязательное правило для больных с ВНПЖ.

Основной целью ЗФТ является доставка необходимого количества активной липазы в нужное место и в нужное время, а именно в двенадцатиперстную кишку и начальные отделы тощей кишки, причем параллельно с опорожнением желудка от нутриентов. Основываясь на концепции о том, что задача ЗФТ — нормализовать переваривание и всасывание нутриентов, в качестве объективного конечного критерия следует рассматривать нормализацию КАЖ. Исходя из этой цели в качестве альтернативы КАЖ может применяться ¹³C-смешанный триглицеридный дыхательный тест (¹³C-ТДТ) в тех странах, в которых он доступен. Именно на основании результатов КАЖ или ¹³C-ТДТ рекомендуется подбирать оптимальную дозу ФП для каждого пациента (рис. 1). Первоначально назначается ФП в дозе 40 000-50 000 МЕ липазы на прием пищи, затем повторно проводится определение КАЖ или ¹³C-ТДТ на фоне приема повышенных доз ФП до достижения нормального результата. Такой подход ассоциируется с нормализацией ИМТ и нутритивного статуса у большинства пациентов с ХП и ВНПЖ.

К сожалению, ¹³C-ТДТ во многих странах пока еще не доступен для широкого клинического применения (даже в США в клинической практике его не используют), а количественное определение КАЖ,

которое является единственным методом, рекомендуемым FDA для определения стеатореи, для подбора оптимальной дозы ФП не слишком удобно. Поэтому ввиду того что одной из целей ЗФТ является нормализация нутритивного статуса пациента, показания для терапии и подбора необходимой дозы ФП могут основываться также на нутрициологическом обследовании как альтернативе функциональным тестам (рис. 2). Тем не менее при таком подходе необходимо принимать во внимание, что мальнутриция может быть следствием не только ВНПЖ и недостаточного ответа на проведение ЗФТ, но и плохого комплаенса пациента или недостаточного приема соответствующих нутриентов с пищей.

Как и при других заболеваниях, сопровождающихся мальнутрицией, клиническая оценка нутритивного статуса

у пациентов с ХП и ВНПЖ должна основываться на тщательном анамнезе и данных физикального обследования, а также на определенных лабораторных тестах, способных идентифицировать специфический дефицит нутриентов.

Параметры, которые следует определять у пациентов с ВНПЖ в клинической практике как на этапе первичной диагностики, так и при оценке эффективности лечения:

1. Анамнез
 - a. Масса тела и потеря веса (за 1 и 6 предшествующих месяцев)
 - b. Злоупотребление алкоголем, прием лекарственных средств
 - c. Предшествующая гастроинтестинальная/панкреатическая хирургия
 - d. Пищевая непереносимость
 - e. Диетические ограничения (ограничение жира? ограничение сахара при сахарном диабете?)

f. Симптомы специфического дефицита нутриентов (выпадение волос, глоссит, дерматит, парестезии)

2. Антропометрия
 - a. Масса тела
 - b. ИМТ
 - c. Окружность мышц руки
3. Биохимические тесты
 - a. Уровень белков плазмы (альбумин, преальбумин, трансферрин, ретинолсвязанный протеин)
 - b. Жирорастворимые витамины
 - c. Холестерин
4. Иммунокомпетентность
 - a. Количество лимфоцитов
5. Мышечная функция
 - a. Сила рукопожатия
 - b. Нутритивные индексы

Продолжение на стр. 32.



Креон®

Панкреатин в минимикросферах™

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

экзокринной недостаточности поджелудочной железы¹⁻³



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ КРЕОН® 10 000, КРЕОН® 25 000, КРЕОН® 40 000

Регистрационное свидетельство № UA/9842/01/01; № UA/9842/01/02; № UA/9842/01/03
Состав лекарственного средства:
 Креон® 10 000: капсула содержит 150 мг панкреатина с гастроинтестинальными гранулами (минимикросферами), которые имеют ферментативную активность (липазы 10000 ед. ЕФ, амилазы 8000 ед. ЕФ и протезы 600 ед. ЕФ);
 Креон® 25 000: 1 капсула содержит 300 мг панкреатина с гастроинтестинальными гранулами (минимикросферами), которые имеют ферментативную активность (липазы 25000 ед. ЕФ, амилазы 18000 ед. ЕФ и протезы 1000 ед. ЕФ);
 Креон® 40 000: 1 капсула содержит 400 мг панкреатина с гастроинтестинальными гранулами (минимикросферами), которые имеют ферментативную активность (липазы 40000 ед. ЕФ, амилазы 25000 ед. ЕФ и протезы 1600 ед. ЕФ);
Лекарственная форма. Капсулы твердые с гастроинтестинальными гранулами.
Код АТС А09А А02. Препараты, улучшающие пищеварение, включая ферменты. Полиферментные препараты.

Показания для применения. Недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы у взрослых и детей, которую вызывает микросидоз; хронический панкреатит; панкреатит; гастрит; рак поджелудочной железы; операция с наложением желудочно-кишечного анастомоза (например гастроэнтеростомии по Билрот II); обструкция панкреатического или общего желчного протока (например, опухоль); синдром Швахмана-Даймонда; подострый панкреатит; и другие заболевания, которые сопровождаются экзокринной недостаточностью поджелудочной железы.

Противопоказания. Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата.

Особые предосторожности. У больных муковисцидозом, которые принимали высокие дозы других препаратов панкреатина, наблюдались сужения илеоцекального отдела кишечника и толстой кишки (фиброзирующая колонопатия), а также колит; но при проведении контролируемых исследований не обнаружено доказательств связи между приемом препарата Креон® и возникновением фиброзирующей колонопатии. Однако в качестве предосторожностной меры рекомендовано в случае появления необычных абдоминальных симптомов или изменения характера симптомов основного заболевания, исключить возможность поражения толстой кишки, особенно если пациент принимает больше 10000 ЕД липазы/кг/сут.

Применение в период беременности или кормления грудью. Препарат следует с осторожностью назначать беременным женщинам. Нет противопоказаний относительно применения ферментов поджелудочной железы женщинам в период кормления грудью.

Дети. Креон® можно применять детям.

Способ применения и дозы. Дозирование препарата базируется на индивидуальных потребностях больного и зависит от степени нарушения пищеварения и состава еды. Препарат рекомендуется принимать во время еды или сразу после приема пищи. Капсулы следует глотать целиком, не разламывая, а минимикросферические гранулы — не разжевывая, и запивать достаточным количеством жидкости или употреблять с легкой закуской. Если капсулу нельзя проглотить целиком (дети и лица пожилого возраста), ее можно раскрыть и добавить минимикросферические гранулы к жидкой пище, которая не требует разжевывания, например к яблочному пюре, или к жидкости с нейтральной или слабокислой средой (йогурт, тертое яблоко и другие). Такую смесь следует принимать немедленно и не хранить.

Во время лечения препаратами Креон® 10000, Креон® 25000, Креон® 40000 очень важным является употребление достаточного количества жидкости, особенно в период ее повышенной потери. Дефицит жидкости может усилить запоры.

Дозирование при муковисцидозе: начальная доза для детей до 4 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.

Дозирование при других видах экзокринной недостаточности поджелудочной железы: обычная начальная доза составляет от 10000 до 25000 ЕД липазы во время каждого основного приема пищи. В соответствии с общепринятой клинической практикой считается, что с едой следует употребить по меньшей мере от 20000 до 50000 ЕД липазы. Доза для приема во время основных приемов пищи (завтрака, обеда или ужина) может быть от 25000 до 80000 ЕД липазы, а при дополнительном легком питании между основными приемами пищи — от 5000 до 25000 ЕД липазы.

Побочные эффекты. По данным клинических исследований, общая частота побочных реакций во время приема панкреатина не отличалась от таковой при приеме плацебо. Часто отмечались боль в животе, тошнота, рвота, запоры и вздутие живота. Нечасто встречались кожные аллергические реакции или реакции гиперчувствительности (зуд, крапивница).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Сообщения о взаимодействии с другими препаратами или о других формах взаимодействия отсутствуют.

Категория отпуска. Без рецепта.

Полная информация о препарате содержится в инструкции для медицинского применения.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ.

Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в представительство компании «Абботт Продактс ГмБХ» по телефону +38 044 498 60 80.

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании «Абботт Продактс ГмБХ»: 01032, г. Киев, ул. Жилинская, 110.



A Promise for Life

С.М.Ткач, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А.Богомольца, г. Киев

Хронический панкреатит и персистирующая стеаторея: как правильно определить цели лечения и оптимальную дозу ферментов?

Случай из практики

Продолжение. Начало на стр. 30.

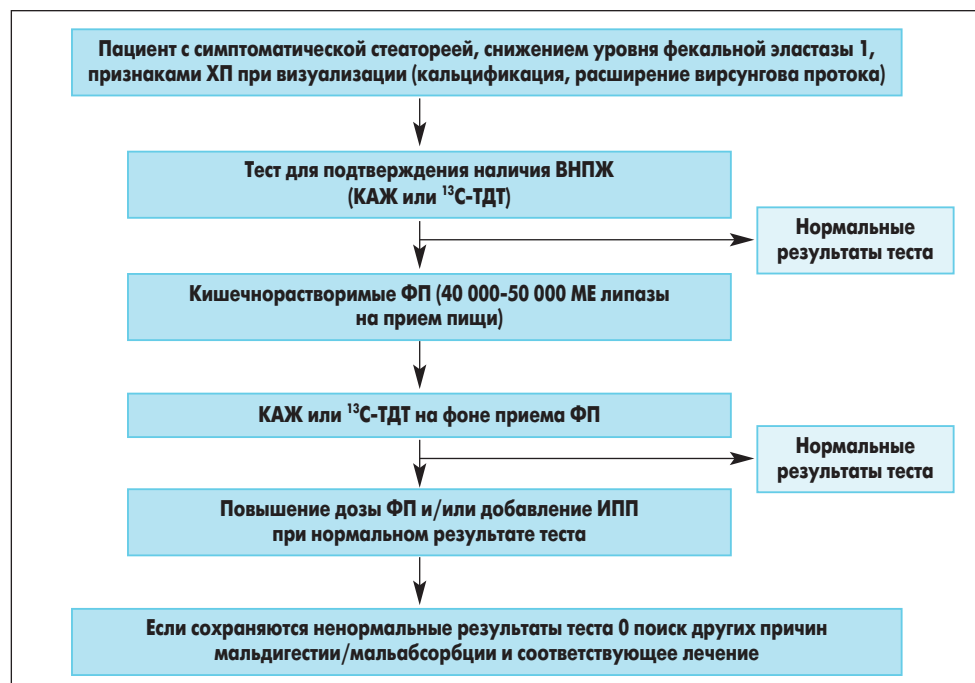


Рис. 1. Алгоритм установления, подтверждения и лечения ВНПЖ при ХП

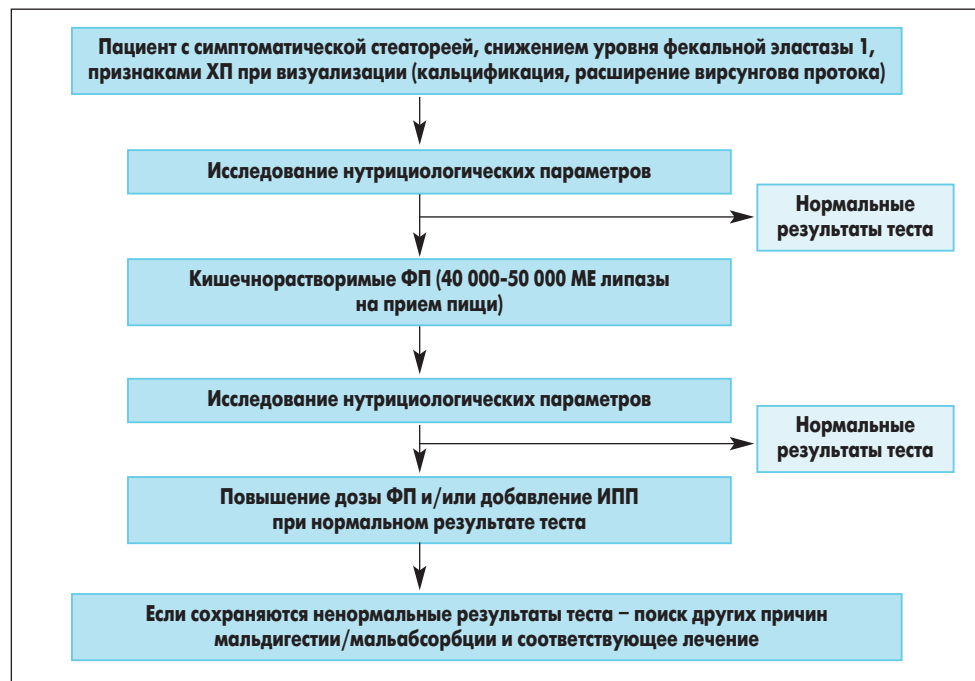


Рис. 2. Альтернативный алгоритм ЗФТ у пациентов с ВНПЖ при ХП

- а. Индекс нутритивного риска
 б. Субъективная общая оценка

Насколько часто эти параметры необходимо определять, решается индивидуально и зависит от анамнеза, течения болезни, возраста, сопутствующих симптомов (например, наличия боли), пищевых ограничений, приема алкоголя и курения, исходного нутритивного статуса и ответа на лечение.

Назначаемая ЗФТ, тем не менее, должна быть гибкой. Если для нормализации пищеварения может быть достаточно минимальных доз ФП, то для коррекции симптомов, связанных с мальдиigestией (главным образом, диарей), особенно в случае приема высококалорийной пищи с высоким содержанием жира, может потребоваться высокодозовая ЗФТ.

Остающиеся нерешенные вопросы ЗФТ

Исследование влияния мальнутриции на прогноз больных ХП является трудной задачей, поскольку клинические последствия мальдиigestии у таких больных в настоящее время изучены недостаточно. Однако в силу того что мальнутриция любой этиологии ассоциируется с целым рядом хорошо известных серьезных осложнений, сопровождающихся повышением риска

смерти, общепринято, что эти осложнения играют важную прогностическую роль и у больных ХП. К сожалению, в этом отношении клиническое влияние нормализации питания путем проведения ЗФТ на прогноз ХП пока что неизвестно. Это справедливо не только для ХП, но и для других заболеваний ПЖ, сопровождающихся ВНПЖ (кистозный фиброз, рак ПЖ, состояния после перенесенного панкреонекроза).

Выше уже упоминалось, что ЗФТ в дозах, оказывающих хороший симптоматический эффект, часто ассоциируется с состоянием субклинической мальнутриции,

влияние которой на прогноз больных неизвестно. Поэтому и окончательная цель ЗФТ остается до конца неясной.

Лечение ВНПЖ четко показано больным с симптоматической стеатореей или стеатореей более 15 г жира/сут. Необходимость проведения ЗФТ у пациентов с менее выраженной асимптоматической стеатореей (7,5-15 г жира/сут) до настоящего времени является предметом дискуссий. С клинической точки зрения отсутствие симптомов не дает оснований для того, чтобы считать ЗФТ обязательной, особенно это касается пациентов с нормальным нутритивным статусом. Однако недавно было показано, что у пациентов с длительно существующей стеатореей менее 15 г жира/сут были снижены уровни циркулирующих жирорастворимых витаминов и микронутриентов. Это предполагает необходимость лечения легкой и умеренной стеатореей даже у асимптоматических больных с целью улучшения их нутритивного статуса, хотя, безусловно, для подтверждения этой концепции необходимы дальнейшие широкомасштабные исследования.

Доказательств, позволяющих установить оптимальные конечные точки для подбора наиболее оптимальных ФП, пока что недостаточно. В настоящее время определены дозы ФП, способные нормализовать пищеварение, однако роль тяжести мальдиigestии, а также симптомов, связанных с мальдиigestией и мальабсорбцией, объема пищевых порций и идеальной массы тела пациентов неизвестна и требует уточнения. Поскольку пероральные ФП не абсорбируются и оказывают свое действие только на принятую пищу, логично предположить, что в первую очередь объем порций пищи (а не масса тела пациента) должен быть определяющими в выборе дозы ФП. Хотя научные подтверждения этой гипотезы нет, можно полагать, что более выраженная мальдиigestия требует приема более высокой дозы ФП. Тем не менее это непростой вопрос, поскольку в панкреатически обусловленную мальдиigestию могут быть вовлечены и другие факторы, не связанные с ВНПЖ, в частности снижение дуоденального рН и чрезмерный бактериальный рост в тонкой кишке. И, наконец, нутритивный статус пациента зависит как от тяжести мальдиigestии, так и от режима и характера питания, а также продолжительности болезни.

Опубликованные руководства по ведению больных ХП с ВНПЖ

К сожалению, клинических рекомендаций о том, как лечить ВНПЖ у взрослых пациентов с ХП или другими заболеваниями ПЖ, крайне недостаточно. В 2010 г. были опубликованы клинические рекомендации Австралийско-Азиатского панкреатического клуба по лечению ВНПЖ,

не рекомендуется. По мнению экспертов, в тех случаях, когда пациенты с ВНПЖ применяют адекватные оптимальные дозы ФП, им могут назначаться диеты не только с нормальным, но и с высоким содержанием жиров.

Согласно Итальянскому консенсусу ограничение жира в пище показано только в случаях выраженной стеатореи, не поддающейся медикаментозному лечению, причем назначение среднецепочечных триглицеридов больным специально не рекомендуется. Кроме того, указывается, что перед назначением ЗФТ количественное измерение фекального жира не является обязательным. Рекомендуется применять ФП преимущественно в виде кишечнорастворимых рН-чувствительных минимикросфер с высоким содержанием липазы. В случаях, когда стеаторея не контролируется одним приемом ФП, необходимо дополнительно назначать ИПП.

И, наконец, по мнению экспертов, для оценки эффективности ЗФТ достаточно улучшения нутрициологических параметров и нормализации гастроинтестинальных симптомов.

Рекомендации для пациента

У обследуемого пациента ВНПЖ была подтверждена при определении КАЖ, составившего 79,8% (норма – более 92,5%), показатели ¹³С-ТДТ также были патологическими. Масса тела пациента составляла 60 кг, ИМТ – 18,5, количество лимфоцитов – 800/мм³ (норма – более 1000/мм³), уровень сывороточного преальбумина – 170 мг/л (норма – выше 210 мг/л), ретинол-связанного протеина – 21 мг/л (норма – выше 30 мг/л), витамина А – 210 мкг/л (норма – более 300 мкг/л), витамина В₁₂ – 160 пкг/мл (норма – более 200 пкг/мл). Больному была назначена ЗФТ в виде приема кишечнорастворимых минимикросфер в дозе 40 000 МЕ липазы (Креон® 40 000) во время приема пищи и 20 000 МЕ липазы во время перекусов. Потребление жира с пищей не ограничивали, однако больному было категорически рекомендовано прекращение приема алкоголя и курения. Спустя 3 мес у пациента какие-либо симптомы отсутствовали, стул 1 раз в день, оформленный. Несмотря на это, при исследовании нутритивного статуса изменения сохранялись, КАЖ после ЗФТ составлял 86%. Больному был дополнительно назначен эзомепразол 40 мг перед завтраком и обедом. Через 1 год пациент остался асимптоматичным, нутритивный статус нормализовался. ИМТ составил 21,5, сывороточный альбумин – 38 мг/л, преальбумин – 270 мг/л, витамин А – 420 мкг/л, витамин В₁₂ – 380 пкг/мл.

При отсутствии возможности установления величины КАЖ и проведения ¹³С-ТДТ более простой альтернативный

Таблица. Дозы ФП при проведении ЗФТ у больных с ВНПЖ

Возрастная группа	Начальная рекомендованная доза	Максимальная рекомендованная доза
Взрослые (старше 18 лет)	25 000-40 000 МЕ липазы на прием пищи*	75 000-80 000 МЕ липазы на прием пищи
Дети (4-17 лет)	500-4000 МЕ липазы на 1 г жира, входящего в рацион, или 500 МЕ липазы на 1 кг массы тела на прием пищи*	10 000 МЕ липазы на 1 кг массы тела в сутки
Дети (6 мес – 3 года)	500-4000 МЕ липазы на 1 г жира, входящего в рацион, или 1000 МЕ липазы на 1 кг массы тела на прием пищи*	10 000 МЕ липазы на 1 кг массы тела в сутки
Младенцы (до 6 мес)	500-1000 МЕ липазы на 1 г жира, входящего в рацион, или 2000-4000 МЕ липазы на 1 кг массы тела на одно грудное кормление или прием питательной смеси	10 000 МЕ липазы на 1 кг массы тела в сутки

* Для приемов небольшого количества пищи (перекусов) дозы ферментов нужно делить на 2.

составленные на основании сведений, полученных из баз данных MEDLINE, Embase и Кокрановской библиотеки, а также Итальянский консенсус по лечению хронического панкреатита, принятый Итальянским обществом по изучению поджелудочной железы.

Дозы ЗФТ у пациентов с ВНПЖ, рекомендуемые Австралийско-Азиатским панкреатическим клубом в зависимости от возраста пациентов, представлены в таблице. Следует отметить, что в этих рекомендациях ограничение количества жиров в дневном рационе пациентов с ВНПЖ

путь ведения этого больного заключается в оценке наличия ВНПЖ, базирующейся на симптомах (хроническая диарея), морфологическом диагнозе ХП, снижении уровня фекальной эластазы 1 менее 50 г/мкг кала и соответствующим изменениям нутритивного статуса. В таких случаях назначается ЗФТ в стандартной дозе 40 000-50 000 МЕ липазы во время приема пищи и 20 000-25 000 МЕ липазы во время перекусов, при этом 1-2 раза в месяц осуществляется мониторинг нутрициологических параметров пациента.