

Н.В. Харченко, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., професор, **Н.Д. Опанасюк**, **И.С. Марухно**, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Современные подходы к медикаментозной коррекции внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы

Снижение внешнесекреторной функции поджелудочной железы сопровождается нарушениями пищеварения, что в свою очередь приводит к снижению питания и метаболическим расстройствам. Синдромы мальабсорбции и мальабсорбции могут быть связаны не только с уменьшением продукции панкреатических ферментов, но и с их инактивацией, разведением концентрации в просвете кишки, быстрым транзитом кишечного содержимого, нарушением смешивания ферментов с химусом. Таким образом, внешнесекреторная панкреатическая недостаточность может быть первичной (хронической панкреатит, муковисцидоз, кисты и опухоли поджелудочной железы, оперативные вмешательства) и вторичной, связанной с патологией желудка, желчевыводящих путей, печени, кишечника, а также с сосудистыми нарушениями.

Хронический панкреатит ассоциируется с 4-5-кратным повышением риска смертности по сравнению с общей популяцией соответствующего возраста и пола. При этом алкоголь является этиологическим фактором у 60-70% больных хроническим панкреатитом. В развитии хронического панкреатита немаловажную роль может играть алиментарный фактор. Частое употребление жирной пищи сопровождается повышенной продукцией холецистокинина-панкреозимина и липолитических ферментов поджелудочной железы при прежнем или сниженном объеме секрета и бикарбонатов. Это приводит к повышению концентрации ферментов в панкреатическом соке, что способствует преципитации белка с образованием белковых пробок в просвете ацинусов и мелких протоков, нарушает отток секрета и способствует развитию панкреатита. На ранних стадиях хронического панкреатита переваривание жиров страдает больше, чем белков и углеводов, что выражается в виде стеатореи.

Стеаторея характеризуется появлением обильного желтоватого кала, вес которого превышает 200 г в сутки, а содержание жира в нем более 7 г. Клинические проявления мальабсорбции обычно не обнаруживаются в течение первых 5-10 лет хронического панкреатита, хотя продукция ферментов может снижаться от 60 до 90%. Предполагается, что на ранних стадиях хронического панкреатита с уменьшенной продукцией ферментов, но нормальным содержанием жира в кале (так называемая компенсированная панкреатическая экзокринная недостаточность) место максимального переваривания и всасывания нутриентов перемещается из двенадцатиперстной кишки в более дистальные отделы тонкой кишки. Пассаж повышенных количеств нутриентов через терминальный участок подвздошной кишки и илеоцекального соединения, являющегося чувствительной регуляторной зоной желудочно-кишечного тракта, может приводить к нарушению двигательной и секреторной функции его верхних отделов. Это обстоятельство может объяснить клиническое улучшение после заместительной энзимотерапии у таких больных.

Клинически выраженная мальабсорбция появляется раньше у больных, злоупотребляющих алкоголем. В процессе развития хронического панкреатита происходит дальнейшее снижение секреции липазы, трипсина, приводя к мальабсорбции с появлением не только стеатореи, но и креатореи при поражении более чем 90% ткани поджелудочной железы. На этой стадии заболевания может присоединиться сахарный диабет вследствие нарушения продукции инсулина бета-клетками островков Лангерганса. При тяжелой панкреатической недостаточности уменьшение продукции бикарбонатов и снижение pH содержимого двенадцатиперстной кишки меньше 4 приводит к повышенному разрушению липазы, высокочувствительной к повреждающему действию кислоты. Желчные кислоты при низких значениях интрадуоденального pH денатурируются, снижается их способность эмульгировать жир и, как следствие, уменьшается всасывание жира в кишечнике. Клинические проявления внешнесекреторной недостаточности поджелудочной

железы разнообразны. К ним относятся метеоризм, диарея с креатореей, стеатореей, боли в животе, нарушения электролитного баланса (парестезия, тетания, остеопороз, койлонихия, явления гиповитаминозов (глоссит, стоматит, хейлит, периферическая нейропатия, анемия, нарушения костных структур).

У больных хроническим панкреатитом с выраженной стеатореей (более 15 г жира в день) нарушается усвоение жирорастворимых витаминов А, D, E, K; имеет место дефицит тиамина, Mg, Zn; отмечается снижение уровня преальбумина, ретинолсвязывающего протеина и трансферрина в сыворотке крови. При тяжелых проявлениях липоферментной недостаточности поджелудочной железы могут возникать боли в костях в связи с развитием остеопороза при нарушении всасывания кальция и витамина D. Следствием гипоальбуминемии являются похудение, атрофия мышц, отеки.

В клинической практике для оценки функционального состояния поджелудочной железы проводят определение уровня фекальной эластазы-1 или химотрипсина. Чувствительность этого теста составляет 100%. Снижение уровня панкреатической эластазы-1 ниже 100 мкг/г кала может свидетельствовать о наличии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Вероятность развития экзокринной панкреатической недостаточности после тяжелого некротизирующего панкреатита, оперативных вмешательств на поджелудочной железе, при раке головки поджелудочной железы составляет более 80%. Кроме того, подавляющее большинство пациентов с хроническим панкреатитом с наличием кальцификатов и расширением главного протока страдают экзокринной недостаточностью и нуждаются в восполнении ферментов. В этих случаях нет необходимости проводить диагностические тесты перед назначением заместительной ферментной терапии.

В состав большинства ферментных препаратов входят липаза, амилаза и протеазы животного происхождения, содержащиеся в панкреатине из поджелудочной железы свиней. Липаза гидролизует нейтральный жир, протеазы (в основном трипсин) расщепляют белки, амилаза участвует в переваривании внеклеточных полисахаридов (крахмала, гликогена), но не расщепляет клеточные оболочки. Основным критерием эффективности является гидролизующая способность препарата в отношении пищевых субстратов, которая в конечном итоге проявляется в усилении характерных для недостаточности пищеварения стеатореи, креатореи, амилорее.

Терапевтическая эффективность препаратов определяется уровнем ферментативной активности, видом лекарственной формы и происхождением входящих в нее ферментов, а также уровнем инактивации пищеварительных гидролаз в желудочно-кишечном тракте. Для защиты ферментов от инактивирующего действия соляной кислоты и пепсина желудочного сока применяются кишечнорастворимые оболочки. Освобождение ферментов из лекарственных препаратов с защитным покрытием происходит при pH 5,5-6,0, т.е. в дистальной части

двенадцатиперстной кишки. Панкреатическая липаза является наиболее лабильным ферментом поджелудочной железы, которая вырабатывает в норме 200-400 тыс. ЕД ЕФ липазы в сутки. При транзите из двенадцатиперстной кишки в подвздошную теряется более 80% активности липазы, в то время как активность трипсина снижается не более чем в 2 раза. Инактивации ферментов может способствовать также избыточная микробная контаминация тонкой кишки, приводящая к снижению pH. Панкреатическая амилаза стабильна, так как резистентна к протеолитическому расщеплению, и значительная ее часть достигает терминального отдела подвздошной кишки.

В лечении больных с внешнесекреторной панкреатической недостаточностью необходимо уделять большое внимание диетотерапии. Традиционно считается, что строгое ограничение жира в диете больных хроническим панкреатитом способствует уменьшению стеатореи. В то же время отказ от жиров приводит к дефициту жирорастворимых витаминов. Исследование метаболизма как эндогенных, так и экзогенных ферментов в процессе их транзита по тонкой кишке показало, что полупериод их жизни увеличивается в присутствии соответствующих субстратов. Этот факт свидетельствует о том, что для поддержания активности липазы при прохождении через тонкую кишку необходимо наличие пищевых триглицеридов, поэтому ограничение жиров не должно рассматриваться как непреложное правило при лечении больных с внешнесекреторной панкреатической недостаточностью.

Лечение экзокринной панкреатической недостаточности основано на пероральном введении ферментных препаратов. Кандидатами для заместительной ферментной терапии считаются больные с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, у которых потеря жира с калом составляет более 15 г в день на фоне 100 г суточного содержания жира в рационе. В то же время исследования последних лет свидетельствуют о том, что назначение заместительной энзимотерапии больным с экзокринной панкреатической недостаточностью и нарушением усвоения жира, независимо от степени стеатореи и наличия или отсутствия клинических проявлений, способствует устранению нутритивного дефицита.

При выраженной внешнесекреторной недостаточности доза панкреатических ферментов должна быть достаточно высокой для компенсации их недостаточной продукции. Одним из важных факторов, повышающих эффективность лечения, является размер частиц и скорость, с которой ферменты освобождаются в двенадцатиперстной кишке.

В последние годы были созданы ферментные препараты панкреатина нового поколения, содержащие покрытые кишечнорастворимыми оболочками минимикросферы или мини-таблетки диаметром около 2 мм в желатиновой капсуле, которые обеспечивают предотвращение внутрижелудочной инактивации, адекватный пассаж из желудка в двенадцатиперстную кишку, быстрое и гомогенное смешивание ферментов с пищевым химусом. Хорошая защищенность таких препаратов не требует дополнительного назначения



Н.В. Харченко



Н.Д. Опанасюк



средств, снижающих секрецию соляной кислоты. Таким образом, ферменты поступают в двенадцатиперстную кишку практически без потерь, связанных с их инактивацией, и их концентрация в просвете кишки обеспечивает нормальный гидролиз нутриентов.

Согласно литературным данным эффективность препаратов с размером минимикросфер менее 1,25 мм и минипеллет диаметром более 1,25 до 2,2 мм была одинаковой по срокам улучшения переваривания жира. К таким препаратам относится Пангрол 25 000. Он выпускается в виде желатиновых капсул, содержащих мини-таблетки диаметром не более 2,2 мм, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, защищающей их от действия желудочного сока.

В желудке происходит растворение желатиновых капсул, при этом мини-таблетки смешиваются с пищей, поступают в двенадцатиперстную кишку, где их оболочки растворяются при pH выше 5, и включаются в процесс пищеварения. Для препаратов панкреатина важным является оптимальное соотношение липазы и протеаз, так как при чрезмерно высоком содержании протеаз ускоряется инактивация липазы. Одна капсула Пангрола 25 000 содержит 25 000 ЕД ЕФ липазы, 1250 ЕД ЕФ протеаз и 22 500 ЕД ЕФ амилазы, что обеспечивает достаточную пищеварительную способность данного препарата при прохождении через проксимальный отдел тонкой кишки. Показанием к его применению является внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы любого генеза, прежде всего обусловленная хроническим панкреатитом.

Дозировка панкреатических ферментных препаратов подбирается индивидуально, принимая во внимание время еды.

Начальной рекомендуемой дозой является 25-40 тыс. ЕД ЕФ липазы на основной прием пищи. Во время промежуточных приемов пищи в зависимости от их размера следует принимать не менее 10 тыс. ЕД ЕФ липазы.

Если лечение оказывается неэффективным, доза препарата может быть увеличена или одновременно назначены ингибиторы протонной помпы. Длительность приема ферментных препаратов зависит от этиологии и патогенеза внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Так, при хроническом панкреатите, муковисцидозе, после резекции поджелудочной железы и желудка их прием должен быть постоянным. В стадии ремиссии хронического панкреатита, даже после полного купирования клинических проявлений, необходимо назначать поддерживающие дозы ферментных препаратов для профилактики синдрома мальабсорбции. В отдельных случаях экзокринная панкреатическая недостаточность может иметь место даже при неизменных или пограничных результатах функциональных тестов. В этих случаях ферментные препараты могут быть назначены курсом около 14 дней. Если на фоне такого лечения стабильного улучшения не достигнуто, вероятнее всего, проблема заключается не в панкреатической недостаточности и ферментную терапию не следует продолжать.

Список литературы находится в редакции.

3