

Т.Д. Звягинцева, д.м.н., профессор, И.И. Шаргород, к.м.н., Харьковская медицинская академия последипломного образования

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы: причины, диагностика и современные принципы лечения

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ВНПЖ) развивается при снижении секреции основных пищеварительных ферментов (липазы, трипсина, амилазы) в ПЖ вследствие потери ее функционирующей паренхимы (ацинусов). ВНПЖ трудно корригируется, прогрессирует и в конечном итоге приводит к нарушениям нутритивного статуса пациентов, дистрофическим изменениям внутренних органов.

Основные причины ВНПЖ

Первичная панкреатическая недостаточность:

- Панкреатиты (чаще всего алкогольные, у мужчин 30-40 лет)
- Рак и кисты ПЖ
- Муковисцидоз
- Состояние после операций на ПЖ
- Папиллярный стеноз
- Сахарный диабет
- Ожирение
- Липоматоз или атрофия ПЖ
- Квашиоркор
- Изолированный дефицит амилазы, липазы или протеазы
- Дефицит альфа-1-антитрипсина
- Синдром Швахмана-Даймонда (недостаточность ПЖ и костного мозга)

Вторичная панкреатическая недостаточность:

- Гипоацидность желудка, состояния после резекции желудка или стволовой ваготомии
- Недостаточность желчных кислот при гепатобилиарной патологии (желчнокаменная болезнь (ЖКБ), дисфункция сфинктера Одди, холестаз, постхолестэктомический синдром)
- Заболевания тонкой кишки с уменьшением выделения холецистокинина
- Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке
- Гастронома (синдром Золлингера-Эллисона)
- Дефицит энтерокиназы

При первичной панкреатической недостаточности снижение внутриполостного пищеварения обусловлено заболеваниями самой железы (деструкция ацинарных клеток), которые синтезируют меньше ферментов.

При вторичной панкреатической недостаточности ПЖ продуцирует достаточное количество пищеварительных ферментов, но их действие не реализуется в полной мере. Различают гепатогенную (хологенную), гастрогенную, энтерогенную и сосудистую ВНПЖ.

При гепатогенной (хологенной) недостаточности нарушена активация липазы в просвете кишки из-за сниженного количества желчных кислот или неритмичного поступления желчи, панкреатических ферментов и химуса в двенадцатиперстную кишку (ДПК). Нарушение эмульгирования жиров и активация панкреатической липазы в этих условиях приводит к стеаторее (при ЖКБ, гипомоторной дискинезии желчного пузыря, дисфункции сфинктера Одди, холестазе, после холецистэктомии).

Гастрогенная панкреатическая недостаточность развивается при гипоацидных состояниях, после резекции желудка или стволовой ваготомии и формируется при эндогенной недостаточности секрета. Кроме того, сниженная секреция желудка некоторое время компенсируется функциональным напряжением ПЖ, что приводит к ее истощению. В этих случаях при низкой желудочной секреции ДПК и тощая кишка подвергаются микробной контаминации, которая, в свою очередь, нарушает всасывание, изменяет рН в просвете кишки, что препятствует реализации действия панкреатических ферментов даже при нормальной их продукции.

Энтерогенная панкреатическая недостаточность связана с бактериальной контаминацией.

При этом повреждается слизистая оболочка тонкой кишки патогенной и условно-патогенной флорой и эндотоксинами, выделяемыми этой флорой. Эндотоксины повреждают клеточные мембраны, нарушают ионный трансмембранный транспорт, вызывают фрагментацию нуклеиновых кислот, индуцируют образование продуктов свободнорадикального окисления, нарушают метаболизм холестерина, желчных кислот. Попадая в кровоток, эндотоксины негативно влияют на панкреоциты, гепатоциты, т.е. способствуют присоединению к энтерогенной еще и гепатогенной и первичной панкреатической недостаточности.

Сосудистая панкреатическая недостаточность развивается в случае нарушения микроциркуляции в стенке кишки, например, при абдоминальной ишемии.

Основные клинические проявления ВНПЖ многогранны:

- гастроинтестинальные симптомы (послабление стула, метеоризм, боль в животе);
- явления гиповитаминоза (глоссит, стоматит, хейлит, кровоточивость, периферическая нейропатия, анемия, остеопороз);
- нарушения электролитного баланса (парестезии, тетания, остеопороз);
- симптомы, возникающие вследствие гипоальбуминемии (отеки, похудение, атрофия мышц);
- возможно развитие ЖКБ (из-за нарушения энтерогепатической циркуляции желчных кислот), мочекаменной болезни (из-за оксалатурии) и целого ряда других проявлений.

Клинические признаки при ВНПЖ связаны с синдромом нарушенного пищеварения (мальдигестия) и нарушенного всасывания (мальабсорбция); в свою очередь, развитие этих синдромов связано с:

- уменьшением продукции панкреатических ферментов — деструкция ацинарных клеток;
- инактивацией ферментов и разведением их концентрации в просвете кишки;
- быстрым транзитом кишечного содержимого;
- нарушением смешивания ферментов с химусом;
- снижением регуляции холецистокинина и секрета;
- обструкции панкреатического протока и нарушением поступления панкреатического сока в ДПК;
- снижением секреции бикарбонатов эпителием протоков ПЖ, приводящим к закислению содержимого ДПК до рН 4 и ниже, в результате чего происходит денатурация панкреатических ферментов и преципитация желчных кислот.

Клинически ВНПЖ проявляется учащением дефекаций — диареей (до 3-10 раз в сутки). Стул может быть вначале в виде запоров, чередования запора и диареи. Диарея развивается чаще при присоединении вторичного энтерита. Пищевые массы, которые достигают толстой кишки, метаболизируются бактериями, что способствует газообразованию. Диарея предшествует вздутию и метеоризму. Возникающие полифекалия с гнилостным запахом (суточная масса кала превышает 400 г), стеаторея, креаторея и потеря массы тела являются уже поздними симптомами заболевания и наблюдаются обычно при потере 90% массы ПЖ.

При синдроме мальдигестии стул бывает неоформленным, с непереваренной пищей (лиентереей), сероватого цвета, большим объемом, неприятного запаха с видимыми каплями жира (жировой стул), что свидетельствует о панкреатической стеаторее.

Нарастающая ВНПЖ возникает на фоне аутоиммунной стимуляции и при повышенном титре антипанкреатических антител, а также при ахилическом гастрите, атрофическом дуодените, что приводит к панкреатической ахилии. При снижении содержания ферментов в просвете кишечника создаются условия для развития дисбиоза и вторичного энтерита, т.е. формируется энтеропанкреатический синдром. У больных с выраженной экзокринной недостаточностью наблюдаются боли в костях, остеопороз (в результате избыточного выведения кальция), дефицит жирорастворимых витаминов. В результате нарушения всасывания витаминов, аминокислот, микро- и макроэлементов развиваются общая слабость, астенический синдром. Наблюдаются проявления белковой и витаминной недостаточности: анемия, снижение тургора кожи, гипотония. В углах рта образуются трещины, кожа становится сухой и шелушащейся, возникает повышенная кровоточивость десен. В биохимических анализах сыворотки крови выявляется снижение показателей сыровоточного белка и альбумина, гемоглобина.

Диагностика ВНПЖ

Методы исследования экзокринной функции делятся на инвазивные и неинвазивные.

К группе инвазивных относятся тесты с прямой стимуляцией ПЖ экзогенным секретин-холецистокинином, а также секретин-холецистокинином, а также секретин-холецистокинином. К ним относятся интубационные тесты с аспирацией дуоденального содержимого. Ферментовыведительную функцию ПЖ оценивают не по активности ферментов, а по дебиту выделившегося фермента в пересчете на 1 кг веса больного.

Внутрипротоковый секретин-холецистокининовый тест. Внутривенно вводится секретин в дозе 1 ЕД/кг/ч. В базальном периоде и после введения



Т.Д. Звягинцева

секрета оцениваются объем и концентрация бикарбонатов в течение 10 мин. Концентрация бикарбонатов после стимуляции менее 90 мЭкв/л свидетельствует об экзокринной панкреатической недостаточности (J.E. Geenen).

К группе неинвазивных тестов относятся оральные и дыхательные тесты, определение активности энзимов в кале и в сыворотке крови. Эта группа отличается от инвазивных тестов простотой проведения и значительно меньшими затратами времени. Однако они имеют ряд недостатков, основным из которых является низкая чувствительность в диагностике ранних стадий панкреатической недостаточности.

Оральные тесты. Принцип основан на назначении внутрь субстратов, гидролизующихся специфическими панкреатическими энзимами с освобождением определенных маркеров. После абсорбции из кишки эти маркеры поступают в кровь и мочу, в которых и проводится их количественная оценка.

Бентиромидный тест позволяет опосредованно оценить активность химотрипсина у больных ХП.

Панкреолаурил-тест позволяет оценить активность холинэстеразы.

Дыхательные тесты: внутрь принимаются жиры, меченные ¹³C. Под воздействием липазы и холинэстеразы цепи жирных кислот расщепляются до глицерина, который абсорбируется в тонкой кишке и попадает в печень. В печени глицерин расщепляется до CO₂. В выдыхаемом воздухе определяется количество CO₂.

Эти тесты могут заменить определение жира в фекалиях и используются в оценке эффективности заместительной ферментной терапии при стеаторее.

Копрологические исследования

По данным этих исследований можно судить о степени нарушения процессов пищеварения и всасывания в кишечнике, зависящих от недостаточного поступления панкреатических ферментов.

Таблица 1. Чувствительность и специфичность методов исследования экзокринной функции ПЖ, %			
Тесты	Название теста	Чувствительность	Специфичность
Инвазивные			
Интубационные с аспирацией дуоденального сока	Секретин-холецистокининовый Секретин-церулеиновый	>90	>90
Канюляция большого панкреатического протока с аспирацией чистого панкреатического сока	Внутрипротоковый секретин-холецистокининовый Секретин-церулеиновый	>90	>90
С непрямым стимуляцией	Тест Лунда	70-90	>80
Неинвазивные			
Оральные Дыхательные	Бентиромидный	70-80	75
	Панкреолаурил	70-85	75
	Двойной тест Шиллинга	70-80	75
	¹³ C-триолеиновый ¹³ C-хиолеиновый ¹³ C-трипальмитиновый	20-65	70
Определение активности энзимов в кале	Фекальный химотрипсин Фекальная эластаза-1	27-65 40-75	70 70
Определение активности энзимов в крови	Панкреатическая амилаза Панкреатическая липаза Трипсиноген	30-40	>90

Таблиця 2. Современные рекомендации по дозированию Креона на основании вышеизложенного и мультицентровых исследований (J. Matthias Lohr, 2007)

Завтрак	25-40 тыс. ЕД липазы
Второй завтрак (промежуточный)	10-20 тыс. ЕД липазы
Обед (основной прием пищи)	25-40 тыс. ЕД липазы
Полдник	10-25 тыс. ЕД липазы
Ужин (основной прием пищи)	25-40 тыс. ЕД липазы
Поздний ужин	10-20 тыс. ЕД липазы

Для диагностики ВНПЖ наиболее адекватный метод — количественное определение жира в стуле (метод Ван де Крамера). У здорового человека после приема 100 г жира за сутки выделяется до 5 г нейтрального жира и жирных кислот. Большое количество свидетельствует о нарушении всасывания, степень которого соответствует количеству утраченного со стулом жира. Стеаторея, обусловленная недостаточностью функции ПЖ, является клинической манифестацией тяжелого течения ХП, характеризующегося поражением более 90% ткани ПЖ вследствие замещения ее соединительной тканью или нарушением выхода свыше 85% липазы в ДПК вследствие обструкции панкреатического протока.

В последние годы для оценки панкреатической секреции применяется определение содержания ферментов в кале. Длительное время единственным ферментом, определяемым в кале, был химотрипсин. В настоящее время более диагностически чувствительным и специфичным тестом является определение панкреатической эластазы-1 в кале с использованием моноклональных антител. Этот фермент обладает высокой стабильностью во время интестинального пассажа.

Если показатель находится в пределах 150-200 мкг/г, то ВНПЖ считают легкой, 100-150 мкг/г — умеренной, а при уровне менее 100 мкг/г речь идет о серьезной недостаточности ВНПЖ.

Лечение

Лечение ВНПЖ включает диетические рекомендации, заместительную ферментную терапию и применение средств, влияющих на моторику кишки.

Диета предусматривает отказ от алкоголя, включение в рацион витаминно-минеральных комплексов, частые небольшие приемы пищи (6-8 приемов небольшими порциями). Жиры менее 60 г в день (540 ккал); белки (80-120 г в день, примерно 320-480 ккал); углеводы (300-400 г в день, примерно 1200-1600 ккал) при сахарном диабете учитывают дозу инсулина.

По данным многоцентровых исследований, в настоящее время ограничение жиров в диете пациентов с ВНПЖ не рекомендуется, поскольку утрачивается энергетическая ценность и снижается усвоение жирорастворимых витаминов. Адекватные дозы ферментной терапии позволяют использовать диету с нормальным и высоким содержанием жиров.

Основная цель заместительной терапии — обеспечение достаточной активности липазы в ДПК (не менее 30 тыс. ЕД на один прием пищи). У здорового человека постпрандиальная экскреция липазы составляет 140 тыс. ЕД в час на протяжении 4 ч. Мальабсорбция не развивается при поступлении в ДПК минимум 5% от физиологически секретируемой липазы — 28 тыс. ЕД на прием.

Дозы Креона зависят от степени ВНПЖ и желания больного соблюдать диету (табл. 2). Для того чтобы обеспечить нормальный

процесс пищеварения при ВНПЖ при использовании полноценного питания, требуется назначение 20-40 тыс. ЕД липазы с каждым приемом пищи. Ферментные препараты при ВНПЖ назначаются пожизненно. Дозы могут снижаться при соблюдении строгой диеты с ограничением жира и белка.

Известно, что воздействие соляной кислоты на панкреатические ферменты разрушает до 90% их количества, поэтому большинство ферментных препаратов выпускается в кислотоустойчивых оболочках.

При попадании в желудок желатиновая капсула препарата растворяется в течение 1-2 мин, множество минимикросфер (от 280 до 500 частиц диаметром 1,0-1,2 мм) равномерно распределяются в желудке, смешиваясь с пищей и увеличивая тем самым пищеварительный потенциал за счет большой поверхности соприкосновения. Минимикросферы Креона одновременно с пищей постепенно поступают в ДПК. При pH дуоденального содержимого выше 5,5 оболочки микросфер растворяются, и ферменты начинают действовать по всему объему химуса. Многочисленные исследования с высоким уровнем достоверности показали, что для достижения эквивалентного Креону клинического результата необходим разовый прием 20-30 таблеток или драже.

Большим ХП с сохраненной экзокринной функцией ПЖ назначают Креон — 50 тыс. ЕД (2 капсулы Креона 25 тыс. ЕД) липазы в сутки для коррекции симптомов диспепсии, болевом абдоминальном синдроме и метеоризме.

Больным с экзокринной недостаточностью — более высокие стартовые дозы Креона — 100 тыс. ЕД липазы. При тяжелой ВНПЖ — 75-80 тыс. ЕД липазы на прием пищи.

Для достижения максимального эффекта при приеме более 1 капсулы Креона, принимать в самом начале еды и по возможности фракционно во время еды.

Обязательным условием эффективности заместительной терапии при ВНПЖ является отсутствие желчных кислот в составе ферментного препарата (желчные кислоты вызывают

усиление секреции ПЖ, а также высокое содержание желчных кислот в кишечнике, которое создается при интенсивной ферментной терапии, вызывает хологенную диарею).

При панкреатогенном сахарном диабете проводится коррекция углеводного обмена сахароснижающими препаратами.

При выраженных мальдигестии и мальабсорбции назначают белковые заменители и жировые эмульсии внутривенно капельно. При ХП показаны липоевая кислота, препараты, улучшающие микроциркуляцию (пентоксифиллин, гепарин, дипиридамола), антиоксиданты и адаптогены (токоферола ацетат, витамин А и др.).

У больных ВНПЖ ускорен транзит содержимого по кишечнику, что требует назначения препаратов, ослабляющих кишечную перистальтику (блокаторы кальциевых или натриевых каналов, М-холиноблокаторы), а также развивается дисбактериоз кишечника, по поводу которого проводится лечение с включением пребиотиков и пробиотиков.

Пациентам, страдающим ВНПЖ, показано диспансерное наблюдение в поликлинике у гастроэнтеролога. В настоящее время широко используются меры вторичной профилактики (алкогольная абстиненция, своевременная санация билиарной системы, соблюдение режимных и диетических мероприятий, раннее назначение адекватных доз ферментных препаратов), играющие существенную роль в предупреждении рецидивов заболевания и его прогрессирования.

В динамике должны исследоваться ферменты ПЖ и уровень глюкозы в сыворотке крови, определяться степень стеатореи и креатореи, по данным копрограммы проводится ультразвуковое исследование ПЖ и желчевыводящей системы.

Оптимизации профилактических мероприятий будут способствовать:

- этапность лечения;
- тесная взаимосвязь гастроэнтерологов поликлиники и стационара;
- реабилитационные мероприятия в санаторно-курортных условиях.

3



2012

ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА

Національний конгрес

5 років в Україні



Київ
20-22 березня 2012



Донецьк
24 квітня 2012



Дніпропетровськ
17 вересня 2012



Харків
16 жовтня 2012



Львів
13 листопада 2012



Одеса
27 листопада 2012

Реєструйтеся на сайті
www.chil.com.ua

Відеолекції з заходів дивіться на медичному інтернет-ресурсі www.chil.com.ua

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»
Адреса: м. Київ, вул. Боженка, 86-е, 2 під'їзд, офіс 7, тел./факс +38 (044) 200 17 73
Адреса для листування: а/с 72, Київ, 03150, e-mail: office@newvivo.com.ua

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

iMF IV МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ-ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

16 - 19 квітня 2013 Україна, Київ, ВЦ «КиївЕкспоПлаза»

За підтримки:

- Кабінету Міністрів України
- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з лікарських засобів

Організатори:

- Національна академія медичних наук України
- LMT

MEDICAEXPO – МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

MEDRadiology

MEDLab

MEDTech

MEDSolutions

MEDRehab&Physio

MEDCleanTech

MEDInnovation

MEDEsthetics

PHARMAEXPO – МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОДУКЦІЇ ТА ТОВАРІВ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ

МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

- Науково-практичні програми з усіх медичних спеціалізацій
- Підвищення кваліфікації, обмін досвідом

- Школи та майстер класи на діючому обладнанні
- Зарубіжні доповідачі-експерти

ВСЬО СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ

НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

ІННОВАЦІЇ ТА ТЕХНОЛОГІЇ

МІЖНАРОДНА УЧАСТЬ

СТАНЬ ЧАСТИНОЮ МАСШТАБНОЇ МІЖНАРОДНОЇ ПОДІЇ!

3 питань участі у Форумі: +380 (44) 526-93-09

3 питань участі у Конгресі: +380 (44) 361-07-21

med@lmt.kiev.ua

marketing@lmt.kiev.ua

www.lmt.kiev.ua