

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальний медичинський університет ім. А.А. Богомольця, г. Київ

## Преимущества стратегии step-down в ведении больных с экзокринной панкреатической недостаточностью

### Клинический сценарий

Пациент Н., 50 лет, жалуется на периодическую боль в эпигастрии и левом подреберье, купируемую приемом обычных анальгетиков, вздутие и урчание в животе, расстройство стула (частый обильный неоформленный кашицеобразный стул с каплями жира, 4-5 раз в сутки), снижение массы тела (на 5 кг за последние 6 мес). Ранее (5 и 6 лет назад) дважды госпитализировался по поводу острого неосложненного панкреатита, лечился консервативно, хирургические вмешательства не проводились. На протяжении последних 20 лет диету не соблюдает, практически ежедневно употребляет алкоголь (1/2-1 бутылка вина в день), выкуривает до 15-20 сигарет в день.

При осмотре: несколько пониженного питания (индекс массы тела – ИМТ – 19,2), при глубокой пальпации определяется умеренная болезненность в эпигастрии. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ) выявлены жировая инфильтрация печени, неровность контуров и наличие мелких кальцификатов в паренхиме поджелудочной железы (ПЖ), небольшое неравномерное расширение вирсунгова протока и уплотнение его стенок. При эзофагогастродуоденоскопии отмечена невыраженная атрофия слизистой желудка. Общий анализ крови, содержание электролитов, уровни сывороточной амилазы и липазы, печеночные и почечные пробы в пределах нормы. В анализах кала – капли нейтрального жира и непереваренные мышечные волокна, яйца глистов не обнаружены.

Больному поставлен клинический диагноз: хронический панкреатит (ХП) с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ (ВНПЖ), рекомендовано соблюдение диеты и отказ от алкоголя и курения, назначены таблетированные полиферментные препараты (по 1 таблетке 3 раза в сутки во время еды) и спазмолитики. К сожалению, в течение 20-дневного курса приема указанных препаратов существенного облегчения и нормализации стула не наблюдалось.

В связи с возникшими сомнениями в правильности диагноза больному проведены дополнительные исследования – определение уровня антиглиадиновых и анти-трансглутаминовых антител,  $H_2$ -дыхательные тесты с лактозой, фруктозой и глюкозой, УЗИ щитовидной железы и определение уровня ее гормонов, колоноскопия с биопсией, а также видеокапсульная эндоскопия, которые дали отрицательный результат. Таким образом, тонкокишечная патология (включая целиакию, избыточный бактериальный рост и непереносимость углеводов), органическая патология толстой кишки и щитовидной железы были исключены. Дополнительное определение фекальной эластазы-1 (ФЭ-1) показало снижение ее уровня до 42 мкг/г кала (при норме более 200 мкг/г кала), что подтвердило наличие выраженной ВНПЖ. То есть, больному изначально был правильно поставлен диагноз ХП с ВНПЖ, однако он не был подтвержден путем установления наличия и степени ВНПЖ, что привело к эмпирическому назначению неадекватных доз полиферментных препаратов,

не обеспечившему должного эффекта, и дальнейшему необоснованному проведению дорогостоящих исследований.

В связи с этим лечение больного было несколько изменено – ему назначили заместительную ферментную терапию (ЗФТ) в виде приема минимикросфер панкреатина (Креон<sup>®</sup> 25 000 по 1 капсуле 3 раза в сутки в начале еды). Через 2 нед отмечено некоторое улучшение в виде урежения стула, уменьшения болевого и диспепсического синдрома. Поскольку терапевтический эффект был частичным, дозу ферментов увеличили (назначен Креон<sup>®</sup> 40 000 по 1 капсуле 3 раза в сутки в начале еды). Еще через 2 нед наблюдалось существенное улучшение клинического состояния – стул стал приобретать оформленный характер, его частота сократилась до 2 раз в сутки, уменьшились диспепсические проявления. Через 1 мес постоянного приема препарата Креона<sup>®</sup> 40 000 – состояние удовлетворительное, болей в животе и вздутия нет, стул оформленный, прекратилась потеря массы тела, больной начал набирать вес. В дальнейшем рекомендована длительная ЗФТ Креоном в эффективных поддерживающих дозах.

Данный клинический случай поднимает несколько важных в клиническом отношении вопросов. В частности:

- Какова оптимальная последовательность проведения диагностических тестов при диагностике ХП и ВНПЖ?
- Каковы основные показания для применения ферментных препаратов (ФП)?
- Каковы основные цели ЗФТ и пути их достижения?
- Почему на фоне назначенной ферментной терапии отсутствовал ожидаемый эффект?
- Как правильно подобрать необходимую дозу ферментов для ЗФТ, и на каких конечных точках она должна основываться?
- Какие существуют стратегии ведения больных с ВНПЖ?

### Диагностика ХП

Диагноз ХП следует предполагать во всех случаях эпигастральной боли с иррадиацией в левое подреберье и спину, стеатореи, потери веса и повторных атак острого панкреатита. У таких пациентов обычно присутствуют установленные факторы риска ХП, такие как злоупотребление алкоголем. У обследуемого пациента в анамнезе имеются два эпизода острого панкреатита, злоупотребление алкоголем и курение, а также хроническая абдоминальная боль, которые в совокупности резко повышают предстествовую вероятность наличия ХП. Посттестовая вероятность ХП определяется анамнезом и оценкой факторов риска, данными физического обследования и результатами визуализирующих и эндоскопических исследований.

Визуализирующее и эндоскопическое обследование пациента с подозрением на ХП необходимо выполнять по восходящей – от неинвазивных или малоинвазивных до инвазивных методов диагностики. Больных с сомнительными/пограничными результатами визуализирующих тестов или рефрактерными симптомами следует направлять в специализированные центры для проведения дополнительных исследований, таких как

секретин-усиленная магнитно-резонансная томография (МРТ)/магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), эндо-сонография, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) и прямые панкреатические функциональные тесты.

Согласно критериям Американской коллегии радиологии (2000) УЗИ или КТ обычно являются исследованиями первой линии у пациентов с болями в верхней части живота предположительно панкреатического происхождения. Хотя рутинное трансабдоминальное УЗИ считается простым неинвазивным и безопасным методом, наличие избыточного газа в кишечнике ограничивает возможности полной визуализации ПЖ с помощью ультразвука. Во всех случаях обнаруженные сонографические изменения следует сопоставлять с клинико-лабораторными данными, поэтому в качестве более надежного визуализационного метода обследования ПЖ обычно рекомендуется обычная или контрастно-усиленная КТ. Несмотря на то что данные КТ на ранних стадиях ХП или при минимальных изменениях паренхимы ПЖ обычно нормальные, данное исследование необходимо проводить всем пациентам для исключения внутрибрюшных образований или гастроинтестинальных опухолей. Таким образом, КТ является информативным методом диагностики ХП только при наличии умеренно-выраженных и значительных изменений в виде кальцификации, неровности протоков и контуров ПЖ, ее увеличения, наличия полостей, скопления жидкости.

Информативность МРТ в диагностике ХП выше, чем таковая КТ, и обычно превышает 90%. Как правило, ее применяют в диагностике ХП в специализированных центрах, особенно при сомнительных/пограничных или неспецифичных результатах КТ. Сочетанное проведение МРТ и МРХПГ позволяет визуализировать изменения как паренхимы ПЖ, так и ее протоков, которые ассоциируются с ХП. С помощью секретин-усиленной МРХПГ можно оценить даже незначительные изменения главного и боковых протоков, а также поступление панкреатического секрета в просвет двенадцатиперстной кишки.

В тех случаях, когда на основании визуализирующих методов поставить диагноз ХП проблематично, проводят непрямые функциональные панкреатические тесты, чаще всего определение ФЭ-1, которые, как правило, выявляют выраженную ВНПЖ, когда уже имеется стеаторея и фиброзом охвачено более 90% всей ПЖ. Хотя они доступны и весьма удобны для первичной диагностики панкреатической патологии, при легкой и среднетяжелой ВНПЖ их информативность обычно невысока. Тем не менее непрямые тесты, особенно определение концентрации ФЭ-1, всегда целесообразно использовать для дифференциальной диагностики панкреатической и внепанкреатической мальабсорбции/мальдигестии на ранних этапах обследования больного. Если нет возможности определить ФЭ-1, в качестве метода первичной альтернативной диагностики ВНПЖ на практике рекомендуется выполнение теста с высокими дозами панкреатина



С.М. Ткач

в минимикросферах (Креон<sup>®</sup> 40 000 ЕД 3 раза в сутки в течение 2 нед). Если на фоне приема такой дозы признаки мальдигестии уменьшаются, это говорит в пользу ХП, если нет – возникают сомнения в правильности диагноза.

В качестве наиболее чувствительной процедуры при установлении диагноза ХП в настоящее время рассматривается эндоскопическая. Описано 13 эндоскопических критериев ХП, таких как повышенная или сниженная экзогенность, увеличение дольковости, повреждение малых и больших протоков и др. Согласно предложенной классификации Rosemont наличие ≤4 эндоскопических критериев свидетельствует о низкой вероятности ХП; ≥5 критериев – диагноз ХП высоковероятен.

ЭРХПГ в настоящее время для диагностики неосложненных случаев ХП почти не используют, поскольку ее практически полностью заменили менее инвазивные и безопасные МРТ/МРХПГ и эндоскопическая. Поэтому согласно клиническим рекомендациям Американского общества гастроинтестинальной эндоскопии ЭРХПГ резервируют только для тех редких случаев, когда диагноз ХП не может быть достоверно поставлен с помощью неинвазивных или менее инвазивных методов исследования.

Общепринятый консенсус по практическому ведению больных с ХП в настоящее время отсутствует. На рисунке 1 представлен модифицированный нами алгоритм пошаговой безопасной диагностики ХП, так называемый step-алгоритм.

В затруднительных для диагностики случаях выполняют <sup>13</sup>C-смешанный триглицеридный дыхательный тест (<sup>13</sup>C-ТДТ) либо прямые функциональные панкреатические тесты с применением секретинной или холецистокининовой стимуляции, которые позволяют выявлять патологическое снижение панкреатической секреции еще до развития стеатореи и визуальных изменений со стороны ПЖ. В настоящее время наиболее часто используют эндоскопическую модификацию секретинного теста, при которой после внутривенного введения 0,2 мкг/кг/ч секретина с помощью эндоскопа через 15, 30, 45 и 60 мин аспирируют пять проб дуоденального содержимого (при этом пациент находится под наркозом), в котором определяют концентрацию бикарбоната (норма ≥80 ммоль/л). Прямое определение дисфункции ПЖ рассматривается как ранний диагностический маркер ХП. Также изучается информативность альтернативного неинвазивного теста – МРХПГ с секретинном, при котором после стимуляции секретинном через 15, 30, 45 и 60 мин определяют объем выделенного в двенадцатиперстную кишку панкреатического сока.

### Основные показания для проведения ЗФТ

Исходя из современных представлений, показания для клинического применения ФП подразделяют на диагностические и терапевтические, которые, в свою очередь, могут быть абсолютными и относительными.

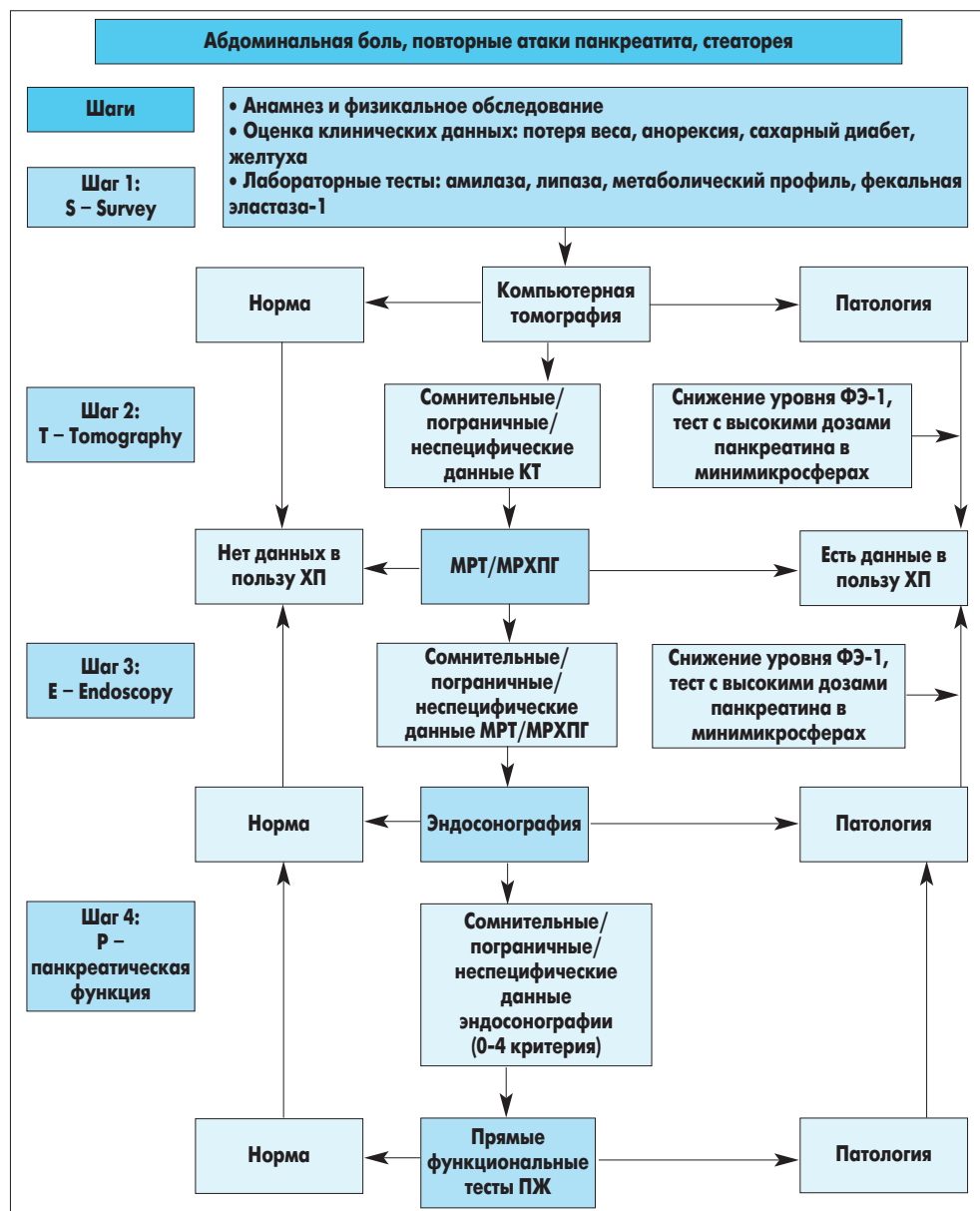


Рис. 1. Пошаговый (step) алгоритм диагностики ХП

**Основные показания для назначения ФП**

**Диагностические показания**

- Тест с высокими дозами панкреатина в минимикросферах – косвенное подтверждение наличия ВНПЖ ex juvantibus.

**Терапевтические показания****Абсолютное показание:**

- Первичная ВНПЖ при заболеваниях ПЖ:

- ХП с болью/без боли, с внешне- и внутрисекреторной недостаточностью ПЖ (класс рекомендаций II, уровень доказательств В).

- Состояния после резекции ПЖ (IV).
- Состояния после перенесенного острого панкреатита

- Большие кисты, опухоли ПЖ, приводящие к уменьшению объема функционально-активной паренхимы (IV).

- Обструкция протоков ПЖ (например, опухолью) (IV).

- Сахарный диабет (IV).

- Муковисцидоз (IV).

- Синдром Золлингера-Эллисона.

- Генетически обусловленный изолированный ферментный дефицит.

- Врожденная гипоплазия ПЖ (синдромы Швахмана-Даймонда, Иогансена-Близарда) или ее атрофия (синдром Кларка-Хэдфилда).

**Относительные показания (вторичная ВНПЖ при заболеваниях других органов)**

- Заболевания желудка:

- Хронический гипацидный или анацидный гастрит.

- Состояния после резекции желудка или после ствовой ваготомии.

- Заболевания тонкой кишки:

- Целиакия (IV).

- Энтеропатии.

- Избыточный бактериальный рост.

- Обширные резекции тонкой кишки (IV).

- Заболевания печени и желчных путей:

- Холестатические заболевания печени.

- Постхолестатический синдром.

- Гипомоторные дисфункции желчного пузыря и дисфункция сфинктера Одди.

- Нарушения моторики пищевого канала функционального или другого происхождения:
- Функциональная диспепсия.
- Гастро- и дуоденостаз другого происхождения.

**Другие показания:**

- Боль при отсутствии экзокринной недостаточности ПЖ (у детей – IV).

- Ферментная недостаточность у пожилых людей.

- Передание, диета с высоким содержанием жиров.

- Подготовка к УЗИ брюшной полости.

- Энтеральное питание.

Назначение ФП с диагностической целью (проведение теста с высокими дозами панкреатина в минимикросферах для косвенного подтверждения наличия ВНПЖ ex juvantibus) было описано выше.

Абсолютным показанием для применения ФП является наличие первичной ВНПЖ, сопровождающейся умеренным или выраженным снижением выработки панкреатических ферментов, вследствие различных заболеваний ПЖ (чаще всего ХП и состояния после перенесенного острого панкреатита, реже – опухоли ПЖ и состояния после резекции ПЖ, еще реже – кистозный фиброз). В таких случаях требуется длительное или постоянное (иногда – пожизненное) применение ФП в достаточно больших дозах, поскольку ферментная терапия назначается с заместительной целью для гидролиза пищевых субстратов, уменьшения стеатореи, креатореи и амилореи. Такой метод лечения получил название ЗФТ.

Кроме того, в клинической практике ФП часто назначаются и по относительным показаниям, когда ВНПЖ развивается вторично вследствие анатомических изменений (снижение постпрандиального высвобождения холецистокинина, асинхрония между опорожнением желудка и билиопанкреатической секрецией), в частности после гастроинтестинальной или панкреатической хирургии, при заболеваниях желудка, тонкой кишки и гепатобилиарной системы, нарушениях моторики пищевого канала

функционального или другого происхождения, различных нарушениях диеты. К сожалению, частота достижения клинического эффекта на фоне применения ФП по относительным показаниям всегда ниже и его наступление тяжелее проследить, поскольку в этих случаях ФП назначается не как ЗФТ, а с другими целями. У таких пациентов ФП обычно используют прерывистыми курсами для уменьшения проявлений диспепсического и болевого синдрома. В последние годы также интенсивно изучаются сравнительно новые показания для назначения ФП, такие как болевые формы ХП при отсутствии выраженной ВНПЖ, целиакия, сахарный диабет, остеопороз.

**Основные цели ЗФТ и пути их достижения**

Согласно результатам недавно проведенного Североамериканского рандомизированного клинического исследования (2011) ЗФТ применяют в основном у больных ХП (примерно у 70%), главным образом у тех, у кого наблюдается соответствующая симптоматика – абдоминальная боль и стеаторея. Однако, кроме этих симптомов, очень важным последствием ХП и ВНПЖ в настоящее время все же считается нарушение питания, поскольку сниженный уровень циркулирующих микронутриентов, жирорастворимых витаминов и липопротеинов ассоциируется с повышением смертности вследствие увеличения сердечно-сосудистого риска и риска осложнений. Поэтому, если эффективность ЗФТ оценивать только на основании динамики симптомов, связанных с мальдигестией, она не может быть должным образом оптимизирована. Так, по данным одного из недавних исследований, адекватный симптоматический ответ на пероральную ЗФТ ассоциировался с нормализацией нутритивного статуса только у 33% пациентов с ВНПЖ. Поэтому, основываясь на этих положениях, в качестве основной цели ЗФТ следует рассматривать не только устранение хронического диарейного синдрома, боли, диспепсических явлений и потери веса, как это считалось ранее, но и нормализацию микронутриентного статуса.

Главным путем достижения целей 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.

**Когда, как и в каких дозах должны применяться ФП?**

Лечение ВНПЖ строго показано у больных с симптоматической стеатореей (диарея и/или снижение массы тела) или стеатореей более 15 г жира/сут, в то время как необходимость назначения ЗФТ при наличии менее выраженной стеатореи (7,5-15 г жира/сут) по-прежнему дискутируется.

Современные принципы диагностики ВНПЖ и проведения ЗФТ, представленные с точки зрения доказательной медицины, изложены в рекомендациях, вышедших в 2010 году в Италии, Австралии и Южной Африке. Проведенные плацебо-контролируемые рандомизированные клинические испытания (РКИ) показали, что ФП, назначаемые при ВНПЖ, повышают коэффициент абсорбции жиров (КАЖ) >80% и снижают фекальную экскрецию жира (ФЭЖ) по сравнению с плацебо, а также уменьшают выраженность стеатореи.

Пероральные 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 потребляемой пищи;
- содержании жира в стуле;
- нутритивном статусе пациента.

Определяющее значение при лечении мальабсорбции вследствие ВНПЖ имеют адекватная дозировка панкреатических ФП и форма выпуска препарата. В плацебо-контролируемых РКИ было продемонстрировано, что оригинальный ФП, содержащий 10 тыс. ЕД липазы, снижал суточную ФЭЖ более чем на 24% по сравнению с плацебо ( $p > 0,05$ ), а содержащий 25 тыс. ЕД – более чем на 43% ( $p < 0,05$ ), причем пациенты при этом принимали одинаковое количество капсул. Таким образом, более высокая дозировка ФП эффективнее уменьшает нарушенную абсорбцию жира.

Расчет необходимой дозы ФП по количеству липазы. Поскольку в идеале ЗФТ, насколько это возможно, должна имитировать постпрандиальную секрецию панкреатических ферментов в необходимое время и в достаточном количестве, применяемые ФП должны обеспечивать высвобождение в двенадцатиперстную кишку 5-10% от физиологически секретируемой липазы (~140 тыс./ЕД фермента в час в течение 4 ч, т.е. ~560 тыс. ЕД липазы на основной прием пищи). Поэтому для взрослых начальная доза ФП составляет 28-56 тыс. ЕД активной липазы (в среднем 36 тыс. ЕД липазы) на каждый прием пищи. Недавно проведенное плацебо-контролируемое РКИ с участием пациентов с ХП продемонстрировало, что 40 тыс. ЕД липазы на прием основной пищи или 20 тыс. ЕД липазы во время перекусов закуска достоверно повышают абсорбцию жиров, уменьшают частоту и улучшают консистенцию стула. Медианная доза 40 тыс. ЕД липазы на прием пищи, принимаемая в течение года, нормализует абсорбцию жиров, значительно увеличивает массу тела, нормализует уровень ретинолсвязывающего белка и преальбумина у большинства пациентов с ХП. Эффективность применения ФП выше в том случае, когда ферменты принимаются во время или сразу после еды.

Согласно последним клиническим рекомендациям при доказанной ВНПЖ следует использовать ферменты ПЖ в рН-чувствительных минимикросферах диаметром 1,0-1,2 мм, покрытых кишечнорастворимой оболочкой и содержащих высокие дозы липазы. Они смешиваются с пищей в желудке, защищают свое ферментное содержимое от кислотности желудочного сока, одновременно с химусом поступают в двенадцатиперстную кишку, где оболочка при уровне рН  $\geq 5,5$  быстро растворяется и ферменты высвобождаются из микросфер. Минимикросферы обладают более высокой терапевтической эффективностью (не менее чем на 25%) по сравнению с микросферами диаметром 1,8-2,0 мм или микротаблетками.

В отличие от безоболочечных или оболочечных ферментов эффективность кишечнорастворимых форм ферментов в минимикросферах при лечении ВНПЖ доказана в хорошо спланированных двойных слепых рандомизированных контролируемых испытаниях с участием достаточного количества больных ХП. В этих исследованиях показано, что у таких пациентов на фоне применения ферментов коэффициент абсорбции жира 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 больных со вторичной ВНПЖ, возникающей при некоторых клинических состояниях. ФП, выпускавшиеся ранее 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 требовался 8-10-кратный прием этих препаратов в течение дня.

Продолжение на стр. 14.

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

## Преимущества стратегии step-down в ведении больных с экзокринной панкреатической недостаточностью

Продолжение. Начало на стр. 12.

Таким образом, наиболее важными факторами, определяющими выбор ФП для ЗФТ, являются состав препарата (то есть активность входящих в его состав ферментов и их соотношений) и форма выпуска (для заместительной терапии наиболее эффективны ФП в виде минимикросфер). В настоящее время на основании экспериментальных, теоретических, биохимических и клинических работ сформулированы современные требования к ФП, применяемым для ЗФТ.

### Современные требования к ФП для ЗФТ

- ФП должны быть животного, преимущественно свиного происхождения;
- ФП должны содержать достаточное количество ферментов, обеспечивающих полный гидролиз нутриентов в полости двенадцатиперстной кишки (среднее содержание липазы на один прием пищи – 36 тыс. ЕД);
- ФП должны иметь энтеросолюбильную оболочку, защищающую ферменты (в первую очередь липазу) от разрушения в результате контакта с кислотой желудка;
- диаметр микросфер ФП не должен превышать 1,6 мм, что способствует их равномерному и быстрому перемешиванию с пищей и одновременному прохождению с пищей через привратник в двенадцатиперстную кишку;
- ФП должны быстро высвобождать ферменты в верхних отделах тонкой кишки;
- ФП не должны иметь в своем составе желчные кислоты;
- ФП должны быть безопасными и нетоксичными.

Всем вышеприведенным требованиям отвечает наиболее известный и применяемый во всем мире ФП Креон®, который в настоящее время является общепризнанным золотым стандартом ЗФТ при ВНПЖ. Креон® – единственный в Украине препарат, одобренный FDA для проведения ЗФТ. Креон® содержит микросферы диаметром 0,7-1,6 мм, причем у 80% из них диаметр не превышает 1,25 мм, то есть они являются минимикросферами. Поскольку минимикросферы препарата имеют меньший диаметр, чем гранулы или микроаблетки других ФП, они быстрее эвакуируются из желудка. Кроме того, сходный размер подавляющей части минимикросфер препарата Креон® в капсуле способствует тому, что все они эвакуируются из желудка практически одновременно. За счет этого, в отличие от гранул или микроаблеток, почти все минимикросферы, эвакуируясь вместе с химусом, перемешиваются и

соприкасаются с ним всей своей поверхностью. Минимикросферы препарата Креон® имеют собственную кислотоустойчивую оболочку для сохранения активности ферментов в полости желудка. В то же время эта оболочка является энтеросолюбильной, то есть быстро растворяется и высвобождает ферменты при pH 5,5-6,0, который характерен для дуоденального просвета, где ферменты вступают в процесс пищеварения. Креон® обеспечивает высвобождение более 90% ферментов при pH 5,5 и выше в течение 45 мин и максимальное сохранение активности ферментов, в чем превосходит другие ФП.

В настоящее время на фармацевтическом рынке все более широкое применение находит Креон® 40 000, содержащий высокие дозы липазы (40 тыс. ЕД) и трипсина (1600 ЕД). Этот препарат рассматривается как наиболее современный ФП IV поколения, высокоэффективный и удобный как для лечения ВНПЖ и болевых форм ХП (ПВ), так и для практической первичной диагностики ВНПЖ, о которой речь шла выше.

### Основные причины недостаточной эффективности ФП

- Неправильно установленный диагноз (непанкреатическая стеаторея) и назначение ФП не по показаниям.
  - Неправильный выбор ФП.
  - Недостаточная доза ФП.
  - Сопутствующие состояния, вызывающие стеаторею (целиакия, чрезмерный бактериальный рост).
  - Инактивация фермента соляной кислотой (липаза необратимо инактивируется при pH <4).
  - Плохой комплаенс (продолжение употребления жиров, неаккуратный или неправильный прием – не при каждом приеме пищи, не в начале еды).
  - Десинхронизация транзита ФП с химусом (при гастропарезе, размерах микросфер ФП >1,6 мм).
  - Потеря активности ФП (просроченные ФП).
- Если современный ФП в минимикросферах с хорошим сроком годности назначается с целью ЗФТ по абсолютным показаниям, по существующим правилам и в необходимой дозировке, то клинический эффект будет наступать практически всегда. Критериями эффективности ЗФТ является прекращение потери или увеличение массы тела, уменьшение (исчезновение) послабления стула или его нормализация, уменьшение диспепсии, улучшение нутритивных

показателей, результатов копрограммы, <sup>13</sup>C-дыхательных тестов.

Главными факторами неэффективности ЗФТ у пациентов, правильно принимающих современные ФП в необходимой дозе, являются закисление двенадцатиперстной кишки вследствие высокой желудочной кислотности и сниженной секреции панкреатических бикарбонатов. В нескольких исследованиях у больных, которым проводили ЗФТ, было показано достоверное улучшение переваривания жиров при дополнительном угнетении желудочной кислотной продукции. Так, назначение ингибиторов протонной помпы дважды в сутки позволяет повысить эффективность ЗФТ на 7-8%.

Еще одним фактором недостаточной эффективности ФП является наличие сопутствующей тонкокишечной патологии, в частности целиакии, лямблиоза или чрезмерного бактериального роста. Поэтому очень важна своевременная диагностика и коррекция этих расстройств.

Кроме того, поскольку для оптимального переваривания и всасывания ферменты должны эвакуироваться из желудка параллельно с нутриентами, их необходимо принимать вместе с пищей в любых количествах. Результаты проведенного рандомизированного проспективного сравнительного перекрестного исследования показали, что эффективность ЗФТ была достоверно выше в случаях, когда пациенты принимали ФП именно во время еды, чем до или после нее. Соответствующие доли пациентов, у которых переваривание жиров при этом нормализовалось, в указанном исследовании составили 63, 54 и 50%.

Еще одним фактором недостаточной эффективности ЗФТ является десинхронизация транзита ФП с химусом, что может наблюдаться при гастропарезе различной этиологии, приеме таблетированных ФП, микросфер диаметром более 1,6 мм или микроаблеток. В таких случаях желательнее во время диагностировать и лечить гастропарез, применять прокинетики и/или использовать ФП в минимикросферах.

Если вернуться к рассматриваемому пациенту, то ему с самого начала были назначены недостаточные дозы таблетированного ФП, что и послужило основным фактором отсутствия эффекта от первичного курса лечения.

### Существующие стратегии ведения больных с ВНПЖ

Лечение ВНПЖ базируется на пероральном применении экзогенных панкреатических ферментов, которое может проводиться постоянно, курсами либо «по требованию».

Терапия «по требованию» – это назначение ФП кратковременно (дни – недели) в связи с преходящей ВНПЖ на фоне нарушения диеты. Курсовое применение ферментов (до 3 мес) обычно показано для восстановления внешнесекреторной функции ПЖ на ранних стадиях ХП, после перенесенного острого панкреатита. Наконец, длительную (часто – пожизненную) ЗФТ проводят при стойкой необратимой ВНПЖ, которая возникает у многих больных с поздними стадиями ХП, муковисцидозом, сахарным диабетом, после резекций ПЖ (ПВ).

Как указывалось выше, для эффективной ЗФТ необходима 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 ЗФТ должна нормализовывать переваривание и всасывание нутриентов, в качестве объективного конечного критерия традиционно рассматривается КАЖ. Как альтернатива КАЖ может применяться <sup>13</sup>C-ТДТ в тех странах, где он доступен.

Если есть возможность проводить количественное определение КАЖ или <sup>13</sup>C-ТДТ, то подбирать оптимальную дозу ФП для каждого индивидуума рекомендуется исходя из их показателей. При этом первоначально назначается ФП в дозе 40-50 тыс. МЕ липазы на прием пищи, затем повторно проводят определение КАЖ или <sup>13</sup>C-ТДТ на фоне приема повышенных доз ФП до достижения нормального результата. Такой подход ассоциируется с нормализацией веса и нутритивного статуса у большинства пациентов с ХП и ВНПЖ. К сожалению, <sup>13</sup>C-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 и изначального подбора оптимальной дозы ФП, слишком неудобно.

Поэтому на практике подбирать оптимальную дозу ФП для ЗФТ приходится эмпирически, в зависимости от динамики клинических и нутритивных показателей, таких как прекращение потери или увеличение массы тела, уменьшение/исчезновение послабления стула или его нормализация, уменьшение диспепсии, улучшение результатов копрограммы. При этом могут применяться две разные ступенчатые стратегии применения ФП – восходящая step-up и нисходящая step-down (рис. 2).

Стратегия step-up («шаг вверх»), предусматривает назначение ФП по восходящей, начиная с приема низких доз ферментов (10 тыс. ЕД липазы на прием пищи) и увеличивая их до средних или высоких (25-40 тыс. ЕД на прием пищи) при отсутствии достаточного эффекта. Именно такая стратегия, продемонстрировавшая свою ограниченную эффективность, была применена у рассматриваемого больного. Основными недостатками данной стратегии является то, что при постепенном повышении дозы ФП существенно удлиняется время достижения внешней компенсации ВНПЖ (в разбираемом случае – более 1 мес), а также увеличивается стоимость лечения.

Вторая стратегия проведения ЗФТ – step-down («шаг вниз»), предусматривающая назначение ФП по нисходящей, начиная с приема высоких доз (40 тыс. ЕД на прием основной пищи, 20 тыс. ЕД – на перекусы) и постепенно уменьшая их при достижении компенсации пищеварения. Продолжительность каждой ступени может варьировать от 2 до 4-6 нед. При достижении компенсации внешнесекреторной функции ПЖ поддерживающее лечение следует проводить с использованием ФП в минимально эффективных дозах, обеспечивающих устойчивый клинический эффект. Данная стратегия рассматривается как более предпочтительная и в настоящее время применяется чаще. Ее несомненными преимуществами являются сокращение сроков достижения компенсации пищеварения, возможность существенного снижения дозы ФП или даже его полная отмена при устойчивой ремиссии, финансовая целесообразность.

Таким образом, первичную диагностику ХП необходимо проводить по восходящей – от неинвазивных или малоинвазивных до инвазивных методов. Во всех случаях для подтверждения диагноза ХП желательнее прямое или косвенное определение функции ПЖ и выявление ее нарушений. В качестве альтернативы лабораторным методам для первичной рутинной диагностики ХП и ВНПЖ на практике может применяться тест с высокими дозами панкреатина в минимикросферах (Креон® 40 000 3 раза в сутки в течение 2 нед). Основным методом лечения ВНПЖ остается ЗФТ, которую желательнее проводить с помощью современных препаратов панкреатина в энтеросолюбильных минимикросферах по стратегии step-down.



Рис. 2. Ступенчатые стратегии ЗФТ (step-up и step-down) при ВНПЖ