

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

Современные стратегии ведения больных с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы

Экзокринная часть поджелудочной железы (ПЖ) играет важную физиологическую роль в поддержании нормального пищеварения, питания и здоровья в целом. Секретируемые ПЖ ферменты расщепляют пищу на микронутриенты, которые всасываются в систему кровообращения и поддерживают нормальное функционирование организма. Нарушение этого процесса вследствие разрушения паренхимы ПЖ, обструкции протоков ПЖ или операций на ПЖ может стать причиной внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ). У пациентов с потерей более 90% функционирующей паренхимы ПЖ возникает стеаторея, которая резко повышает риск кратко- и долгосрочного дефицита питательных веществ и витаминов, а также осложнений, ухудшающих клинический исход (DiMaggio E.P., Go V.L., Patterskill W.H., 1973). Согласно современным представлениям ВНПЖ рассматривается как угрожающее жизни состояние, сопровождающееся повышенной смертностью вследствие высокого риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий и осложнений, связанных с мальнутрицией и мальдигестией, таких как переломы, инфекции, гипопропротеинемия и др. (Domingues-Munoz J.E., 2010). Основные причины и механизмы развития ВНПЖ представлены в таблице.

Основной причиной ВНПЖ у взрослых является хронический панкреатит (ХП), чаще всего — алкогольной этиологии (70-80% всех случаев). Первичная ВНПЖ развивается у 30% больных с легкими ХП и 85% пациентов с тяжелыми ХП, обычно через 10-15 лет хронического злоупотребления алкоголем. Среди других причин ВНПЖ — тяжелый острый некротический панкреатит (ВНПЖ возникает у 86% больных), острый рецидивирующий панкреатит и хроническая обструкция основного протока ПЖ, включая рак ПЖ. Кроме того, к развитию ВНПЖ могут приводить хирургические вмешательства на ПЖ (резекции/панкреатэктомия), желудке (резекции/гастрэктомия) и тонкой кишке, экстрапанкреатические заболевания (целиакия, болезнь Крона, первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит) и метаболические расстройства, такие как гиперкальциемия и гиперлипидемия. У детей причиной ВНПЖ является муковисцидоз (ВНПЖ развивается у 90% больных), наследственный панкреатит и, реже, дефицит отдельных ферментов.

Несмотря на пользу коррекции диеты, большинству пациентов с ВНПЖ требуется индивидуальная поддержка с проведением так называемой заместительной ферментной терапии (ЗФТ), которая осуществляется с помощью препаратов, содержащих ферменты ПЖ. При выраженной ВНПЖ необходимо длительное или постоянное применение различных ферментных препаратов (ФП) в достаточных дозах. ЗФТ назначают с целью предупреждения или уменьшения стеатореи, потери веса и других симптомов, связанных с мальдигестией, а также для нормализации нутритивного статуса.

К сожалению, широкое распространение, доступность и массированная реклама многочисленных ФП привели к тому, что часто ФП применяются пациентами самостоятельно при любых нарушениях пищеварения либо прописываются врачами эмпирически без обоснованных показаний для их назначения, например, при стеаторее непанкреатического генеза. В таких случаях ожидаемый эффект от использования ФП, даже самых современных, содержащих большое количество

ферментов, может быть недостаточным или вовсе отсутствовать. Поэтому в последнее время среди практических врачей и широкого круга пациентов растет недовольство результатами применения ФП, сопровождающееся их частой сменой и изменением схем приема. Неправильное и бессистемное проведение ЗФТ врачами или больными может привести к прогрессированию ВНПЖ, развитию осложнений и снижению качества жизни пациентов, повысить их затраты на лечение и, в конечном счете, к тому, что многие практические врачи и больные просто разуверятся в эффективности ФП и этого вида терапии. Поэтому целесообразно еще раз вернуться к данному вопросу и рассмотреть условия, необходимые для оптимизации эффективности лечения ВНПЖ и минимизации побочных эффектов, которые могут влиять на расчетную продолжительность жизни и качество жизни пациентов, исходя из принципов доказательной медицины.

В связи с этим следует рассмотреть ряд вопросов, в частности:

- как на практике диагностировать ВНПЖ?
- каковы основные цели ЗФТ и пути их достижения?
- каковы оптимальные дозы ферментов для ЗФТ и критерии ее эффективности?
- почему в ряде случаев ЗФТ не приносит ожидаемого эффекта?
- какие стратегии ведения больных с ВНПЖ существуют и какие из них необходимо считать оптимальными?

Диагностика ВНПЖ на практике

Безусловно, первичная диагностика ВНПЖ базируется на анамнестическом выявлении возможных причин и факторов риска ее развития, а также на клинических проявлениях и данных объективного исследования. В пользу ВНПЖ может свидетельствовать длительный анамнез подтвержденного ХП, перенесенный острый панкреатит и, особенно, панкреонекроз, злоупотребление алкоголем и курение, ожирение/метаболический синдром, операции на ПЖ, желудке и тонкой кишке. Основным клиническим признаком ВНПЖ является стеаторея — жидкий, жирный, зловонный

стул, появляющийся в результате нарушения усвоения жиров. Наличие капель жира в кале, которые приклеиваются к унитазу или которые трудно смыть водой, почти наверняка указывают на ВНПЖ. К сожалению, стеаторея рассматривается как позднее проявление дисфункции ПЖ, обычно возникающее при потере 90% экзокринной функции ПЖ. Другие клинические симптомы, которые могут свидетельствовать о ВНПЖ, включают диарею, вздутие живота и боли, нарушение питания, задержку роста или созревания, связанные с нутритивной недостаточностью, гипопропротеинемия с развитием отеков, уменьшение массы тела и мышечной массы, призрачный остеопороз. У небольшого числа пациентов формируется дефицит жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К).

При подозрении на ВНПЖ после полного физического осмотра, выяснения семейного анамнеза и дифференциальной диагностики необходима точная оценка внешнесекреторной функции ПЖ с помощью прямых или косвенных тестов, что играет решающую роль для назначения ЗФТ.

Прямые (инвазивные) тесты для определения функции ПЖ в клинической практике используются редко. Они предусматривают применение двухпросветных гастродуоденальных зондов для сбора сока ПЖ после стимуляции холецистокинином (ХЦК) или секретинном. Полученный секрет анализируют на количество ферментов и бикарбонатов. Прямые тесты позволяют диагностировать ВНПЖ на ранней стадии ХП, поскольку выявляют даже незначительные нарушения функции ПЖ до развития явной стеатореи и изменений результатов визуализирующих исследований, таких как ультразвуковое исследование, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография/магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРТ/МРХПГ) или эндосонография (ЭСГ). Основными ограничениями для проведения прямого тестирования являются обременительность процедуры и сложность забора секрета ПЖ с помощью гастродуоденального зонда. Поэтому прямые тесты выполняются лишь в отдельных высокоспециализированных исследовательских центрах. В последние годы были разработаны эндоскопические методы, которые упростили забор панкреатического секрета и сделали прямое тестирование функции ПЖ более доступным. Полученные с помощью эндоскопа через 15, 30, 45 и 60 мин образцы дуоденального содержимого (после стимуляции ХЦК или секретинном), включающего выделившийся секрет ПЖ, хранят на льду и передают в лабораторию для анализа концентрации бикарбонатов и/или ферментов. Пиковые концентрации бикарбоната менее 80 мг-экв/л при секретинном тесте и/или пиковые концентрации липазы



С.М. Ткач

менее 780 тыс. МЕ/л при ХЦК-стимулированном тесте указывают на ВНПЖ. В настоящее время 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.

Тем не менее, чтобы избежать сложностей, связанных с прямым забором панкреатического сока, на практике подавляющее большинство гастроэнтерологов отдают предпочтение непрямым (неинвазивным) методам, таким как анализ фекального жира, анализ фекального химотрипсина и анализ фекальной эластазы (ФЭ). Большинство не прямых тестов чувствительны при среднетяжелой и тяжелой ВНПЖ, однако недостаточно эффективны для раннего ее выявления. Метод 72-часового сбора фекального жира с расчетом коэффициента абсорбции жира (КАЖ) до настоящего времени рассматривается как золотой стандарт для оценки мальабсорбции. Для его проведения требуется соблюдение предварительной пятидневной диеты с потреблением 100 г жира в сутки и сбор стула в течение последующих 72 ч. Выделение более 7 г фекального жира в сутки считается ненормальным, однако недостаточно точно указывает на ВНПЖ, поскольку другие заболевания ЖКТ также могут быть связаны со стеатореей. Этот метод неудобен, обременителен и неприятен для пациентов, возможны также лабораторные ошибки и потеря образцов, поэтому его в основном используют в ходе клинических исследований.

Альтернативой 72-часовому сбору фекального жира и вычислению КАЖ является неинвазивный ¹³C-смешанный триглицеридный тест (¹³C-ТДТ), позволяющий не только косвенно определять активность панкреатической липазы в двенадцатиперстной кишке, но и оценивать эффективность ЗФТ даже после одноразового приема ФП. Этот тест достаточно широко распространен в Украине, поскольку в девяти городах уже имеется необходимая аппаратура (инфракрасный анализатор стабильных изотопов). Относительным недостатком метода является длительность (6 ч) и строгое выполнение условий проведения процедуры.

Однако чаще всего для неинвазивной оценки функции ПЖ в настоящее время применяется не прямой тест на определение уровня ФЭ-1, который не требует сбора кала за определенное время или особой диеты. Он обладает высоким уровнем прогностической ценности отрицательного результата в отношении ВНПЖ и хорошим уровнем чувствительности у пациентов с умеренной или тяжелой ВНПЖ. Определение уровня ФЭ-1 имеет хорошую общую диагностическую точность по сравнению с химотрипсином (92 против 82%), а измерения могут быть воспроизведены приблизительно через 7 дней после забора материала. Диагностика ВНПЖ легкой и тяжелой степени основана на значении ФЭ-1 менее 200 и 100 мкг/г кала соответственно. По данным последних исследований, о наличии тяжелой степени ВНПЖ

Таблица. Этиология и механизмы развития ВНПЖ

Механизм	Этиология
Снижение продукции и высвобождения липазы, ее повышенное разрушение	Хронический панкреатит, муковисцидоз, сахарный диабет
Обструкция панкреатических протоков	Рак головки ПЖ, фатерова соска, внутритротоковая папиллярно-муцинозная опухоль ПЖ, доброкачественные опухоли ПЖ
Снижение стимуляции и продукции эндогенной липазы	Целиакия, болезнь Крона, синдром Швахмана-Даймонда
Нарушения моторики и десинхронизация пищеварения	Гастрэктомия, желудочное шунтирование, гастропарез, резекции тонкой кишки

с уверенностью можно говорить, если уровень ФЭ-1 составляет менее 50 мкг/г کالا.

Следует отметить, что в некоторых клинических ситуациях, например, когда тесты для определения функции ПЖ недоступны, подтверждение ВНПЖ не является строго необходимым. Так, соответствующие данные информативных визуализирующих методов диагностики (таких как КТ, МРТ или ЭСГ) в пользу ХП могут дать веские основания предполагать наличие у таких пациентов и ВНПЖ. Кроме того, индикатором ВНПЖ косвенно могут служить нарушения статуса питания пациента, в частности снижение массы тела, потеря веса (за 1 и 6 предшествующих месяцев), снижение мышечной силы, злоупотребление алкоголем, предшествующее гастроинтестинальное или панкреатическое хирургическое вмешательство, пищевая непереносимость, остеопороз, симптомы специфического дефицита нутриентов (выпадение волос, глоссит, дерматит, парестезии), гипоальбуминемия, гипополипотеинемия, снижение количества лимфоцитов и др.

Многие гастроэнтерологи полагают, что наилучшим косвенным клиническим методом диагностики ВНПЖ при отсутствии возможности проведения функциональных тестов следует считать эмпирическое лечение высокими дозами эффективного ФП *ex juvantibus*. Такой подход позволяет в достаточной мере короткими сроками осуществить дифференциальную диагностику синдрома мальабсорбции и эмпирически подтвердить наличие ВНПЖ. Поэтому диагностика ВНПЖ на практике заключается в проведении теста с высокими дозами панкреатина, например путем назначения современного ФП Пангрол®25000 по 2 капсулы 3 раза в сутки на протяжении 1-2 недель. Прекращение потери или увеличение массы тела, уменьшение (исчезновение) послабления стула или его нормализация, уменьшение диспепсических явлений, улучшение результатов копрограммы в течение этого периода с большой долей вероятности свидетельствуют в пользу наличия ВНПЖ. В проведенных нами исследованиях показано, что чувствительность и специфичность указанного теста при выраженной ВНПЖ сопоставима с данными определения ФЭ-1.

Основные цели ЗФТ и пути их достижения

Согласно результатам большого Североамериканского рандомизированного клинического исследования (2011) на практике ЗФТ применяется преимущественно у взрослых пациентов с ХП (примерно у 70%), главным образом при наличии стеатореи и абдоминальной боли. Кроме этих симптомов, очень важным последствием ВНПЖ является мальнутриция, поскольку снижение уровня циркулирующих микро- и макро- и микроэлементов, нормализация микронутриентного статуса, а также снижение выраженности или устранение абдоминальных симптомов, связанных с расстройствами пищеварения, таких как стеаторея, хронический диарейный синдром, боль, диспепсические явления и потеря веса. Фармакокинетические цели ЗФТ заключаются в оптимизации питательной ценности каждого приема пищи путем достижения адекватной и своевременной концентрации ферментов ПЖ в двенадцатиперстной кишке. Основным 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 параллельно с опорожнением желудка от нутриентов.

Особенности применения ФП для ЗФТ

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 Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) в 2004 году полностью пересмотреть требования по безопасности и эффективности ферментов, используемых для ЗФТ. 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, а также в рекомендациях Испанского панкреатологического клуба по диагностике и лечению ХП (2013).

Согласно последним клиническим рекомендациям лечение ВНПЖ строго показано у больных с симптоматической стеатореей (диарея и/или снижение массы тела) или стеатореей более 15 г жира в сутки, в то время как вопрос о необходимости проведения ЗФТ при наличии менее выраженной стеатореи (7,5-15 г жира в сутки) по-прежнему дискутируется.

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 индексе массы тела);
- количестве потребляемой пищи;
- содержании жира в стуле;
- нутритивном статусе пациента.

Проведенные плацебо-контролируемые рандомизированные клинические испытания (РКИ) показали, что ФП, назначаемые при ВНПЖ, повышают КАЖ >80% и снижают фекальную экскрецию жира (ФЭЖ) по сравнению с плацебо, а также уменьшают выраженность стеатореи. Определяющее значение при лечении мальабсорбции вследствие ВНПЖ имеет 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 высокие дозы ФП эффективнее уменьшают нарушения абсорбции жира.

Расчет необходимой дозы ФП выполняют 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 двенадцатиперстной кишке 5-10% от физиологически секретлируемой 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 должна составлять 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 прием ФП, содержащего 40 тыс. ЕД липазы на прием пищи или 20 тыс. ЕД липазы при

перекусах, достоверно повышает абсорбцию жиров, уменьшает частоту и улучшает консистенцию стула. Медианная доза 40 тыс. ЕД липазы на прием пищи, принимаемая в течение одного года, нормализует абсорбцию жиров, уровень ретинолсвязывающего белка и преальбумина, значительно увеличивает массу тела у большинства пациентов с ХП.

Как уже отмечалось выше, оптимальной ЗФТ может считаться в том случае, когда необходимое количество активной липазы будет доставлено в нужное место и в нужное время, а именно в двенадцатиперстную кишку и начальные отделы тощей кишки параллельно с опорожнением желудка от нутриентов. Это может быть труднодостижимой задачей 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 или микро-таблеток.

Поэтому, согласно последним клиническим рекомендациям, при доказанной ВНПЖ для ЗФТ следует использовать ферменты ПЖ в рН-чувствительных минимикросферах или микро-таблетках размером менее 1,8 мм, покрытых хорошо спланированной двойной 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 высвобождает ферменты.

Эффективность кишечнорастворимых форм ферментов в минимикросферах или микро-таблетках при лечении ВНПЖ доказана в хорошо спланированных двойных слепых РКИ на достаточном количестве больных ХП. В этих исследованиях показано, что у таких пациентов на фоне приема ферментов КАЖ повышается на 32-38%, в то время как при приеме плацебо — только на 8-12%, причем эта значительная и достоверная разница сохраняется постоянно. 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 его выпуска (для заместительной терапии наиболее эффективны ФП в виде минимикросфер и микро-таблеток). 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;
- ФП должны равномерно и быстро перемешиваться с пищей, одновременно с пищей проходить через привратник и быстро высвобождать ферменты в верхних отделах тонкой кишки;
- ФП не должны иметь в своем составе желчные кислоты;
- ФП должны быть безопасными и нетоксичными.

С тем не менее, несмотря на перечисленные современные требования к ФП, безоболочечные препараты по-прежнему применяются во многих странах. В частности, в США среди пяти ФП, одобренных FDA для ЗФТ и удовлетворяющих ее требованиям,

есть и безоболочечные капсулы немедленного высвобождения (Виоказе 10440, 20880), которые для предупреждения разрушения липазы кислотой следует использовать совместно с кислотоснижающими препаратами, такими как ингибиторы протонной помпы (ИПП). Кроме того, для проведения ЗФТ FDA утверждены капсулы с замедленным высвобождением в виде кишечнорастворимых минимикросфер (Креон 3000, 6000, 12000, 24000), кишечнорастворимых минитаблеток (Ультреза 13800, 20700, 23000), кишечнорастворимых гранул (Зеннеп 3000, 5000, 10000, 15000, 20000, 25000) и кишечнорастворимых микро-таблеток (Панкреаз 4200, 10500, 16800, 21000).

В Европе и других странах, в том числе в Украине, в настоящее время для ЗФТ в основном применяются кишечнорастворимые формы ферментов в минимикросферах или микро-таблетках. В частности, в качестве эффективного ФП, отвечающего современным требованиям, широко используется немецкий препарат Пангрол®25000, выпускаемый в капсулах с энтеросолюбильной оболочкой, содержащих микро-таблетки. Отличительной особенностью этого препарата является высокое содержание панкреатических ферментов в оптимальном соотношении (липаза — 25 тыс. ЕД, трипсин — 1250 ЕД), отсутствие в составе энтеросолюбильной оболочки токсичных фталатов, наличие дополнительных компонентов (симетикон, целлюлоза, макрогол 6000 и др.), уменьшающих метеоризм и другие диспепсические проявления. Пангрол®25000 зарекомендовал себя как современный ФП, высокоэффективный и удобный как для проведения ЗФТ при ВНПЖ и болевых формах ХП, так и для практической первичной диагностики ВНПЖ, о которой речь шла выше.

Основные причины неудачной ЗФТ

Исследования, проводимые в этой области, постоянно показывают, что ЗФТ различными препаратами в различных дозировках значительно уменьшает стеаторею. Тем не менее даже при использовании оптимальных индивидуальных дозировок ФП в зависимости от показателей функциональных тестов могут отмечаться неудачи или неполный эффект от лечения. Так, по данным одного из недавних исследований, адекватный симптоматический ответ на пероральную ЗФТ ассоциировался с повышением КАЖ до 80-85% от нормальных показателей и нормализацией нутритивного статуса только у 33% пациентов с ВНПЖ.

Основными причинами неудачной ЗФТ обычно являются:

- неправильно установленный диагноз (непанкреатическая стеаторея) и назначение ФП не по показаниям;
- неправильный выбор ФП и недостаточная доза ферментов;
- низкий комплаенс (избыточное употребление жиров, неакуратный прием — не при каждом приеме пищи, не во время еды);
- инактивация фермента соляной кислотой (липаза необратимо инактивируется при рН <4);
- сопутствующие состояния, вызывающие стеаторею (лямблиоз, чрезмерный бактериальный рост);
- десинхронизация транзита ФП с химусом (при гастропарезе, большом размере частиц ФП);
- потеря активности ФП (прием просроченных ФП).

Если современный ФП в минимикросферах с хорошим сроком годности назначается с целью ЗФТ по абсолютным показаниям, с соблюдением существующих правил и в необходимой дозировке, то клинический эффект будет отмечаться практически всегда. Критериями эффективности ЗФТ являются прекращение потери или увеличение массы

Продолжение на стр. 34.

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

Современные стратегии ведения больных с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы

Продолжение. Начало на стр. 32.

тела, уменьшение (исчезновение) послабления стула или его нормализация, уменьшение диспепсии, улучшение нутритивных показателей, результатов копрограммы, ¹³C-триглицеридного дыхательного теста.

Поскольку экзогенные ферменты должны воздействовать на нутриенты, поступающие с пищей, а для оптимального переваривания и всасывания — эвакуироваться из желудка параллельно с нутриентами, общепринято, что ФП необходимо принимать во время еды или перекусов. Эффективность различных схем приема ФП с заместительной целью для коррекции ВНПЖ изучалась в открытом рандомизированном проспективном сравнительном перекрестном исследовании. Результаты этого испытания подтвердили, что эффективность ЗФТ была достоверно выше в случае приема ФП именно во время еды, чем до или после нее. Соответствующие пропорции пациентов, у которых переваривание жиров при этом нормализовалось, в данном исследовании составили 63, 54 и 50%.

Главными факторами неудачной ЗФТ у пациентов, правильно принимающих современные ФП в необходимой дозе, являются закисление двенадцатиперстной кишки вследствие высокой желудочной кислотности и сниженной секреции панкреатических бикарбонатов, наличие сопутствующей тонкокишечной патологии, десинхронизация транзита ФП с хумусом, что может иметь место при гастропарезе различной этиологии. В нескольких исследованиях у больных, которым проводилась ЗФТ, было показано достоверное улучшение переваривания жиров при дополнительном угнетении желудочной кислотной продукции. Так, прием ИПП дважды в сутки позволил повысить эффективность ЗФТ на 7-8%. В случаях недостаточного ответа на ЗФТ всегда следует предполагать наличие сопутствующей тонкокишечной патологии, в частности лямблиоза, целиакии или чрезмерного бактериального роста, своевременно их диагностировать и назначать соответствующее лечение.

Побочные эффекты ЗФТ

В обычных терапевтических дозах ферменты, принимаемые с целью ЗФТ, как правило, хорошо переносятся. Тем не менее при применении высоких доз ФП могут возникать тошнота, рвота и диарея, связанные с транзитными кишечными расстройствами, а также гиперурикемия. В прошлом, когда преимущественно использовались порошкообразные ФП, у некоторых пациентов нередко возникали реакции гиперчувствительности.

Наиболее серьезным осложнением длительного приема высоких доз ФП является фиброзирующая колонопатия, которая в запущенной стадии может привести к возникновению стриктур толстой кишки. Первые сообщения о развитии стриктур толстой кишки у больных муковисцидозом появились через 3 года после того, как на рынок в 1991 году вышли высокодозовые микрокапсулированные ФП, содержащие более 20 тыс. ЕД липазы. Была высказана гипотеза о том, что содержание в ФП протеаз в ультравысоких дозах может спровоцировать фиброзирующее воспаление у отдельных предрасположенных популяций пациентов. Последние исследования показали, что

причиной фиброзирующей колонопатии, скорее, является входящий в состав ФП сополимер метакриловой кислоты, который используется в качестве кислотостойкого покрытия в некоторых торговых марках микрокапсулированных ферментов. Вероятность развития фиброзирующей колонопатии следует рассматривать у лиц, получающих ЗФТ, с признаками кишечной непроходимости, кровавой диареей или хилезным асцитом, а также у пациентов с болью в животе и упорной диареей, отставанием в прибавке массы тела или с комбинацией вышеперечисленных признаков. Относительный риск развития этого заболевания увеличивается в зависимости от дозы ФП. Пациентами с высоким риском развития фиброзирующей колонопатии являются лица, принимающие дозы ферментов, которые превышают 6 тыс. ЕД активности липазы на килограмм веса при каждом приеме пищи в течение более чем 6 мес, или лица с синдромом дистальной кишечной непроходимости, недавней операцией на кишечнике или воспалительными заболеваниями кишечника в анамнезе. Пока причина фиброзирующей колонопатии точно не установлена, следует по возможности избегать чрезмерного увеличения дозы микрокапсулированных препаратов.

Тем не менее ЗФТ в целом является безопасным методом лечения, хорошо переносится, дает немного побочных эффектов и хорошо контролируется путем оценки симптомов и нутритивного статуса.

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» предполагает назначение ФП кратковременно (в течение нескольких дней или недель) в связи с преходящей ВНПЖ на фоне нарушения диеты. Курсовое назначение ферментов (до 3 мес) обычно применяется для восстановления внешнесекреторной функции ПЖ на ранних стадиях ХП, после перенесенного тяжелого острого панкреатита. Наконец, длительная (часто — пожизненная) ЗФТ необходима при стойкой необратимой ВНПЖ, которая возникает у многих больных с поздними стадиями ХП, муковисцидозом, сахарным диабетом, после резекций ПЖ (ПВ).

Если есть возможность проводить количественное определение КАЖ или ¹³C-ТДТ, то подбирать оптимальную дозу ФП для

каждого индивидуума рекомендуется исходя из их показателей. При этом первоначально назначается ФП в дозе 40-50 тыс. ЕД липазы на прием пищи, затем повторно выполняется определение КАЖ или ¹³C-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, ¹³C-ТДТ для широкого клинического применения пока еще мало доступен (даже в США в клинической практике он не используется), а количественное определение КАЖ, которое является единственным методом, рекомендуемым FDA для определения стеатореи и изначального подбора оптимальной дозы ФП, слишком неудобно и в широкой клинической практике не применяется. Поэтому 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 использоваться две разные ступенчатые стратегии применения ФП — восходящая step-up и нисходящая step-down (рис.).

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 при отсутствии достаточного эффекта до средних или высоких (25-50 тыс. ЕД на прием пищи). Основным недостатком данной стратегии является то, что при постепенном повышении дозы ФП существенно удлиняется время достижения внешней компенсации ВНПЖ, а также увеличивается стоимость лечения.

Вторая стратегия проведения ЗФТ — step-down («шаг вниз») — заключается в назначении ФП по нисходящей, начиная с приема высоких доз (не менее 36 тыс. ЕД на прием пищи, 20 тыс. ЕД — на перекусы). При отсутствии у пациента адекватного ответа на высокие дозы ФП проверяют и корректируют комплаенс, проверяют сроки годности ФП, рекомендуют диету с низким содержанием жира и дополнительно назначают ИПП в двойной дозе, а при отсутствии эффекта проводят соответствующие исследования для исключения сопутствующей тонкокишечной патологии и холестатических заболеваний печени (анализ кала на наличие Giardia lamblia, серологическая диагностика целиакии, H₂-дыхательный тест на выявление избыточного бактериального роста, печеночные пробы) и повторно выполняют тесты на наличие ВНПЖ. При достаточном клиническом ответе на ЗФТ доза ФП постепенно снижается до достижения компенсации пищеварения, при этом продолжительность каждой ступени может продолжаться от 2 до 4-6 недель. При достижении компенсации внешнесекреторной функции ПЖ поддерживающее

лечение следует проводить с применением ФП в минимально эффективных дозах, обеспечивающих устойчивый клинический эффект. Данная стратегия рассматривается как более предпочтительная и в настоящее время используется чаще всего. Ее несомненными преимуществами являются сокращение сроков достижения компенсации пищеварения, возможность существенного снижения дозы ФП или даже его полная отмена при устойчивой ремиссии, а также финансовая целесообразность.

Диета и заместительная витаминотерапия при ВНПЖ

Для предотвращения дефицита питания и потери массы тела всем пациентам с ВНПЖ требуется постоянная оценка нутритивного статуса и рацион с оптимальным количеством калорий. Диета больных ХП и ВНПЖ предполагает потребление 35 ккал/кг/сут, 1-1,5 г/кг/сут белка и 30% жиров, при этом она должна быть богата сложными углеводами и содержать низкое количество нерастворимых пищевых волокон (для предотвращения возможной интерференции с ФП), чего обычно достаточно для поддержания нутритивного статуса. При недостатке питания пациенты с ВНПЖ наряду с проведением ЗФТ должны соблюдать высококалорийную диету без ограничения жиров в соответствии с возрастом и клиническим состоянием. Особенно это касается больных с кистозным фиброзом, которым может требоваться на 20-50% больше калорий, чем здоровым лицам. Поскольку ВНПЖ при кистозном фиброзе, как правило, не является фактором риска развития гиперлипидемии, избыток в рационе жира — самого главного источника калорий — не является поводом для особого беспокойства. Снижение потребления жиров с пищей до <20 г/сут обычно рекомендуется пациентам со стеатореей, хотя доказательств этой рекомендации не существует. В данном контексте всегда следует оптимизировать ЗФТ.

ВНПЖ и развивающаяся стеаторея часто связаны с нарушением всасывания жирорастворимых витаминов А, D, E и K, а также микроэлементов (кальция, цинка). Недостаток витаминов может развиваться как следствие нарушения переваривания и всасывания жиров, риск которых у пациентов с ХП и муковисцидозом резко повышен. Фактически почти половина всех больных с муковисцидозом имеет дефицит витаминов А, D, и/или E. Недостаток витамина D, в частности, может привести к такому осложнению, как остеопороз, а также к повышению относительного риска переломов. Поэтому всем пациентам с ВНПЖ, особенно при наличии остеопороза в семейном анамнезе и женщинам в периоде менопаузы, необходимо определять исходную плотность костного материала путем проведения денситометрии. Комплексное ведение больных с ВНПЖ должно включать оценку потенциального дефицита витаминов и микроэлементов, а также использование отпускаемых без рецепта жирорастворимых витаминов. Установлено, что прием мультивитаминных и дополнительное введение с пищей жирорастворимых витаминов А, D, E и K обычно способствуют быстрой нормализации сывороточных маркеров расстройств пищеварения (таких как альбумин) и устранению недостатка витаминов.

Заключение

Таким образом, для первичной диагностики ВНПЖ на практике следует использовать двусторонний подход: эмпирическое назначение высоких доз эффективного ФП (например, Пангрол®25000 по 2 капсулы 3 раза в сутки) в течение 1-2 недель и определение уровня ФЭ-1. Основным методом лечения ВНПЖ остается ЗФТ, которую желателно проводить с помощью современных препаратов панкреатина в капсулах с энтеросолюбильной оболочкой и высоким содержанием липазы по стратегии step-down.



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