

Возможности дыхательного ^{13}C -триглицеридного теста в диагностике внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и оценке эффективности ферментной терапии

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ВНПЖ) – потенциально опасная клиническая ситуация, при которой уменьшаются выработка и секреция пищеварительных ферментов поджелудочной железы (ПЖ) и нарушаются процессы полостного пищеварения, что приводит к ряду системных осложнений. Диагностика ВНПЖ по-прежнему остается непростой задачей, особенно для врачей первичного звена. Доцент кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А. Богомольца, кандидат медицинских наук Олег Витальевич Швец охарактеризовал актуальность проблемы ВНПЖ, существующие методы исследования экзокринной функции ПЖ, проанализировал их преимущества и недостатки, а также поделился собственным опытом применения дыхательного ^{13}C -триглицеридного теста.

Основной причиной ВНПЖ остается хронический панкреатит (ХП). Клинически значимое снижение экзокринной функции ПЖ у больных ХП развивается в среднем через 12 лет. Второй по частоте причиной развития ВНПЖ является сахарный диабет (СД). По данным разных авторов, ВНПЖ происходит у 40–80% больных СД I типа и у 15–50% пациентов с инсулиновозависимым диабетом. ВНПЖ является закономерным осложнением резекционных операций: панкреоэктомии, гастрэктомии и др. К более редким причинам относятся острый панкреатит муковисцидоза, рак ПЖ, целиакия, воспалительные заболевания кишечника, синдром Золлингера–Эллисона.

Последствие ВНПЖ можно условно разделить на системные и гастроэнтерологические. Системные несогназимеримо опаснее: это серьезные нарушения нутритивного статуса и гомеостаза, обусловленные мальабсорбией и мальдигестией вследствие критического дефицита пищеварительных ферментов. Нарушение усвоения нутриентов пищи ведет к развитию иммунонедостатка, повышает риск респираторной и сердечно-сосудистой патологии, нарушений минерализации костной ткани (остеопороз) и ряда других опасных осложнений. Гастроэнтерологические проявления – это вздутие, диарея (статорея) и другие диспепсические симптомы. Они не угрожают жизни, но снижают ее качество.

Современная дифференциальная диагностика панкреатической и внепанкреатической мальабсорбции является обязательным условием назначения лечения. Ранняя оптимальная заместительная терапия ВНПЖ препаратами панкреатических ферментов предотвращает тяжелые нарушения нутритивного статуса и опасные осложнения мальабсорбции.

В настоящее время применяются следующие методы оценки экзокринной функции ПЖ:

- прямые тесты: количественное определение стимулированной секреции ферментов и бикарбонатов;

- непрямые тесты: секретинстимулированная магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), ^{13}C -триглицеридный дыхательный тест; количественное определение выделения жира с калом, фекальной панкреатической эластиазы-1 (ПЭ-1).

Золотым стандартом остается прямое количественное определение стимулированной секреции бикарбонатов ПЖ в двенадцатиперстной кишке. Это сложная методика, которая требует проведения эндоскопии в течение часа под наркозом. Эндоскоп вводится в ретробульбарный отдел двенадцатиперстной кишки, после чего пациенту внутривенно вводят стимулятор выработки бикарбонатов ПЖ – секретин в дозе 0,2 мкг/кг/час. Затем получают пять проб дуodenального содержимого (исходно, на 15-, 30-, 45- и 60-й минутах), в которых определяют концентрацию бикарбонатов.

Общепринятое критерия нормы содержания бикарбонатов в секрете ПЖ нет, но считается, что этот показатель должен превышать 80 мг-экв/л.

Как известно, основными стимуляторами панкреатической секреции являются секретин и холецистокinin. Холецистокinin является регулятором выработки ферментов ПЖ, а секретин одновременно стимулирует секрецию бикарбонатов и усиливает кровоток в ПЖ. Режим диффузионно взвешенных изображений на МРТ дает возможность оценить распределение жидкости (воды) и интенсивность кровообращения в паренхиме органа в ответ на введение секретина. Учитывая то, что МРХПГ является одним из лучших методов диагностики ХП, секретинстимулированная МРХПГ также является перспективным методом диагностики, который совмещает визуализацию и оценку функции ПЖ. Уже проведены исследования, которые демонстрируют хорошую корреляцию результатов МРХПГ с прямыми тестами в диагностике ВНПЖ.

^{13}C -триглицеридный дыхательный тест – неинвазивный метод оценки экзокринной функции ПЖ, основанный на радионизотопном маркировании триглицеридов – субстрата действия панкреатических ферментов. Тест позволяет определить активность панкреатической липазы в просвете двенадцатиперстной кишки в режиме реального времени после приема тестового завтрака со специальным субстратом.

^{13}C -триглицеридный дыхательный тест – это единственный на сегодня метод прямой оценки эффективности заместительной ферментной терапии.

При подготовке к тесту необходимо выполнить следующие условия:

• пациент не должен принимать ингибиторы протонной помпы (ИПП) и препараты ферментов ПЖ за 72 ч до процедуры исследования;

• желательно за 2–3 дня до исследования ограничить в рационе продукты, содержащие секретин (брокколи, кукурузу);

• не курить в течение 8 ч перед тестом.

Перед началом теста пациент принимает 10 мг метоклопрамида для ускорения эвакуации тестового блюда из желудка. Затем делает первый выдох в специальный мешок для забора выдыхаемого воздуха, после чего принимает тестовое блюдо – бутерброд с 20 г масла, содержащего 250 мг смеси ^{13}C -триглицеридов. Следующие пробы выдыхаемого воздуха получают каждые 15 мин в течение 6 ч для оценки концентрации $^{13}\text{CO}_2$ в динамике. Концентрация $^{13}\text{CO}_2$ выдыхаемом воздухе отражает полноту ферментации меченых триглицеридов в двенадцатиперстной кишине под действием панкреатической липазы. Эффективность заместительной ферментной терапии может оцениваться уже после приема первой адекватной дозы ферментного препарата.

Количественное определение выделения жира с калом – наиболее точный метод установления особенностей нарушенной переваривания жиров. Однако он неудобен для пациентов и сложен для лабораторий, поэтому применяется в единичных клинических центрах за рубежом. Метод требует сбора общего количества кала за 72 ч при помощи специальной насадки на унитаз. В течение этих трех суток пациент должен получать 100 г жира в день, что также является трудновыполнимым условием. Собранный кал анализируется на содержание жиров: экскреция более 6 г жира считается патологической, а при статорее с калом выделяется более 20 г жира в сутки.

Панкреатическая эластиаза-1 – протеолитический фермент ПЖ, который практически не разрушается во время кишечного транзита. Анализ кала на концентрацию ПЭ-1 является самым широко применяемым непрямым методом диагностики ВНПЖ в мире. Несмотря на определенные преимущества (неинвазивность, простота выполнения, относительно невысокая стоимость), тест имеет низкую чувствительность к ВНПЖ легкой степени. Поэтому в настоящее время ПЭ-1 отводится роль маркера панкреатической мальабсорбции при дифференциации с внепанкреатическими причинами на ранних этапах обследования пациентов.

Преимущества и недостатки всех перечисленных методов диагностики ВНПЖ представлены в таблице.

На кафедре внутренней медицины № 1 НМУ им. А. Богомольца накоплен большой исследовательский и практический опыт работы с дыхательными тестами. В этом году закончено исследование по оценке диагностической эффективности ^{13}C -триглицеридного дыхательного теста у пациентов с ВНПЖ.

В исследование включили 30 больных ХП и ВНПЖ и 15 здоровых добровольцев. Диагноз ХП подтверждался данными ультразвукового исследования ПЖ или МРХПГ. Наличие ВНПЖ определялось по уровню фекальной ПЭ-1. Включали только пациентов со среднетяжелой и тяжелой ВНПЖ ($\text{ПЭ-1} < 100 \text{ мкг/г}$).

^{13}C -триглицеридный дыхательный тест применялся на этапе установления диагноза и после приема первой дозы ферментного препарата (одной капсулы Пантрол 25 000).

У всех пациентов с ХП и ВНПЖ было отмечено значительное снижение суммарной концентрации $^{13}\text{CO}_2$ по результатам 6-часового исследования, что свидетельствует о сниженной активности липаз в просвете двенадцатиперстной кишки. У представителей контрольной группы концентрация $^{13}\text{CO}_2$ оставалась в пределах нормы.

У 53,3% пациентов с ВНПЖ прием одной капсулы препарата Пантрол 25 тыс. ЕД привел к росту концентрации $^{13}\text{CO}_2$ до нормальных значений. У этих больных заместительная ферментная терапия была продолжена в дозе 25 тыс. ЕД во время каждого приема пищи.

Результаты дыхательного теста остальных 46,7% пациентов также достоверно улучшились, однако они не достигли нижней границы нормы. Этим больным было рекомендовано принимать Пантрол в дозе 50 тыс. ЕД на каждый прием пищи.

Через 2 нед от начала терапии положительная клиническая и лабораторная динамика отмечалась у 87,5 и 85,7% пациентов первой и второй групп соответственно.

Удвоение дозы Пантрола с 25 до 50 тыс. ЕД у больных первой группы (у которых не были достигнуты терапевтические цели на первом этапе) и дополнительное назначение ИПП во второй группе привело к компенсации ВНПЖ у 93,3% пациентов по результатам четырех недель терапии.

У двух пациентов были диагностированы сопутствующие заболевания (синдром избыточного бактериального роста и целиакия), которые потребовали дополнительной фармакотерапии и коррекции диеты.

Выходы

ВНПЖ как последствие ХП и других заболеваний является потенциально опасным состоянием в связи с негативным влиянием на нутритивный статус и риск фатальных осложнений.

Ранняя диагностика ВНПЖ предопределяет благоприятный прогноз при условии назначения адекватной заместительной ферментной терапии.

В клинической практике могут быть использованы все перечисленные методы диагностики ВНПЖ с учетом их преимуществ и недостатков, а при отсутствии диагностических возможностей эффективность эмпирической ферментной терапии косвенно подтверждается наличие ВНПЖ.

^{13}C -триглицеридный дыхательный тест является надежным методом оценки внешнесекреторной функции ПЖ и эффективности заместительной ферментной терапии.

Исследование у пациентов с ВНПЖ, которые получали лечение современным ферментным препаратом Пантрол (25–50 тыс. ЕД), оптимизированное по результатам ^{13}C -триглицеридного теста, продемонстрировало высокую эффективность по клиническим и лабораторным критериям у 93,3% пациентов.

Подготовил Дмитрий Молчанов

Таблица. Сравнительная характеристика методов диагностики ВНПЖ		
Метод	Преимущества	Недостатки
Прямое количественное определение стимулированной секреции (эндоскопия с фракционным исследованием дуоденального содержимого)	точность, обусловленная прямым определением количества бикарбонатов ПЖ в дуоденальном содержимом	инвазивность, длительность, техническая сложность, отсутствие общепринятой интерпретации результатов, высокая стоимость
Секретинстимулированная МРХПГ	совмещение визуализации ПЖ с оценкой внешнесекреторной функции, хорошая корреляция результатов с прямыми тестами	техническая сложность, высокая стоимость, препараты секретина не зарегистрированы в Украине
^{13}C -триглицеридный дыхательный тест	неинвазивность, определение активности липаз, возможность быстрой оценки эффективности ферментной терапии	длительность теста (6 ч), относительно высокая стоимость
Количественное определение выделения жира с калом	самый точный непрямой метод, низкая стоимость	неудобство для пациента, сложность обработки большого количества кала, необходимость стандартной диеты
Панкреатическая эластиаза-1	неинвазивность, высокая чувствительность при среднетяжелой и тяжелой ВНПЖ, относительно низкая стоимость	низкая чувствительность при легкой ВНПЖ