

**О. В. Швець**

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы: клинические последствия, диагностика и современные подходы к лечению

Описаны основные причины появления внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, ее симптомы и клинические последствия. Проанализированы достоинства и недостатки современных методов диагностики. Приведены подходы к немедикаментозному лечению и фармакотерапии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

Ключевые слова: внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, нарушения статуса питания, ¹³C-триглицеридный дыхательный тест, фекальная панкреатическая эластаза, заместительная ферментная терапия.

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ВНПЖ) развивается у пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) в среднем через 12 лет после установления диагноза [5]. Развитие патологических нарушений при ВНПЖ происходит в следующем порядке: мальдигестия и мальабсорбция, стеаторея и нарушение статуса питания пациента (мальнутриция). Последняя стадия является основной причиной развития осложнений и преждевременной смертности пациентов [6].

Для минимизации риска опасных осложнений ВНПЖ необходимо не только ее раннее выявление, но и выяснение причин нарушения функции поджелудочной железы (ПЖ). Нарушение способности ПЖ вырабатывать ферменты и гормоны встречается при разных острых и хронических заболеваниях. Наиболее частыми причинами являются следующие заболевания:

- острый панкреатит;
- хронический панкреатит;
- муковисцидоз;
- рак поджелудочной железы;
- сахарный диабет;
- панкреэктомия;
- гастрэктомия;

- панкреатодуоденэктомия;
- целиакия;
- воспалительные заболевания кишечника;
- синдром Золлингера–Эллисона.

Ранний и точный диагноз основного заболевания и ВНПЖ позволяет провести своевременные терапевтические вмешательства. Комплексный подход, предусматривающий использование немедикаментозных и адекватных фармакотерапевтических средств, обеспечивает хорошее качество жизни и ее максимальную продолжительность у пациентов с ВНПЖ.

Клинические проявления ВНПЖ

В табл. 1 приведены основные проявления и клинические последствия ВНПЖ.

Поскольку среди причин экзокринной недостаточности ПЖ доминирует прежде всего патология этого органа, то следует обратить внимание на особенности синдрома диспепсии при панкреатической патологии. Классический болевой синдром с иррадиацией в спину или опоясывающие боли встречаются у меньшинства больных. В то же время характерными признаками могут быть: эпигастральная, ранняя постпрандиальная и ночная боль. Такие проявления с достаточно большой вероятностью указывают на наличие заболевания ПЖ, особенно у пациен-

Таблиця 1. Клинические проявления ВПЖ

Симптом	Время и частота появления
Диспептические симптомы	
Эпигастральная боль	Часто, на ранних стадиях развития заболеваний ПЖ
Ранняя постпрандиальная боль	Часто, на ранних стадиях развития заболеваний ПЖ
Тошнота и рвота	Редко, при обострениях ХП или при рецидивах острого панкреатита
Симптомы, связанные с мальдигестией	
Ухудшение сумеречного зрения	Часто, даже при легкой ВПЖ
Увеличение риска переломов	Часто, преимущественно при выраженной ВПЖ
V ₁₂ -дефицитная мегалобластная анемия	Редко, преимущественно при выраженной ВПЖ
Диарея	Часто, преимущественно при выраженной ВПЖ
Стеаторея	Часто, преимущественно при выраженной ВПЖ
Снижение индекса массы тела	Часто, преимущественно при выраженной ВПЖ

тов, которые курят, злоупотребляют алкоголем, имеют панкреатит в персональном или семейном анамнезе, а также страдают аутоиммунными заболеваниями.

Связь боли и дискомфорта с приемом пищи у больных с заболеваниями ПЖ очень вариабельна. У части пациентов связь отчетливая и боль возникает вскоре после начала еды. Некоторые больные указывают на конкретные продукты, способные вызвать симптомы. Но часто боль может быть не связанной с приемом пищи.

Выраженная ВПЖ обычно при длительном течении панкреатита или другого фонового заболевания приводит к мальдигестии. Нарушение переваривания и всасывания макронутриентов и минорных пищевых веществ приводит к стеаторее, потере массы тела и нарушениям состояния питания пациента.

Незначительные изменения панкреатических функций обнаруживают у больных на ранних этапах развития патологических изменений в ПЖ, тогда как появление стеатореи возможно только при потере 90 % экзокринной функции [2]. Пациенты с легкой ВПЖ обычно не имеют ярко выраженных диспептических симптомов и нарушений статуса питания.

Прогрессирование ВПЖ приводит к дефициту ряда важнейших пищевых веществ — от протеинов до жирорастворимых витаминов [6, 9]. Пациенты с ВПЖ предъявляют жалобы на ухудшение сумеречного зрения и имеют высокий риск переломов конечностей, ассоциированный с остеопорозом [8, 10]. Экзокринная недостаточность ПЖ также может вызвать дефицит

витамина В₁₂, что связано с ухудшением метаболизма на фоне снижения рН в просвете двенадцатиперстной кишки [3].

Появление диареи и снижение массы тела являются признаками значительного ухудшения функции ПЖ и явных нарушений питания пациента. Они ассоциируются с плохим прогнозом у пациентов с ХП и ВПЖ [7].

Диагностика ВПЖ

В настоящее время не существует общепринятого подхода к обследованию пациентов с ВПЖ. Ведущие эксперты-панкреатологи работают над разработкой унифицированного алгоритма, который бы учитывал основные характеристики существующих методов диагностики — экономическую доступность, чувствительность и специфичность, сложность выполнения и другие.

В табл. 2 приведены достоинства и недостатки основных методов подтверждения наличия ВПЖ.

Преимущества и недостатки метода выявления ВПЖ следует учитывать при принятии решения о внедрении такого метода.

К сожалению, прямые тесты, такие как количественное определение стимулированной секреции ферментов и бикарбонатов, не имеют широкого применения в Украине. За исключением диссертационных исследований встретить упоминание об их рутинном применении не удалось. Принимая во внимание технические сложности и высокую стоимость, перспектива их широкого внедрения остается сомнительной.

Таблиця 2. Переваги та недоліки методів діагностики ВПЖ

Метод	Переваги	Недоліки
Кількісне визначення стимульованої секреції ферментів і бікарбонатів	Точність оцінки кількості ферментів і бікарбонатів, виділяємих ПЖ в просвіт дванадцятипорої кишки	Висока ціна Інвазивність і складність виконання Відсутність загальноприйнятого протоколу і референтних значень
¹³ С-триглицеридний дихальний тест	Єдиний метод, що дозволяє визначити активність панкреатическої ліпази в просвіті дванадцятипорої кишки, вибрати і оцінити ефективність замісної ферментної терапії Неінвазивний	Відсутність загальноприйнятого протоколу і референтних значень
Фекальна панкреатическа еластаза	Низька ціна Простота виконання імуноферментного аналізу Наявність загальноприйнятого протоколу і референтних значень	Низька чутливість і специфічність при легкій ступені ВПЖ
Коефіцієнт абсорбції жиру	Низька ціна Висока чутливість і наявність загальноприйнятих референтних значень	Технічні складності аналізу великих кількостей жиру Необхідність дотримання стандартної дієти в період 3–5 днів перед дослідженням Недостатньо висока специфічність

Коефіцієнт абсорбції жиру, являючись золотим стандартом серед непрямих тестів для виявлення ВПЖ, так і не отримав статусу рутинного. В Європі його застосовують лише в деяких центрах в наукових цілях і для валідації нових методів дослідження екзокринної функції ПЖ.

Визначення панкреатическої еластази-1 в калі з допомогою імуноферментного аналізу є єдиним рутинним методом діагностики ВПЖ, в тому числі і в Україні. За 14 років з моменту впровадження на кафедрі внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені А. А. Богомольця виконано близько 7 тис. досліджень.

До кінця 2013 р. в нашій країні будуть офіційно пропонуватися тест-набори німецьких виробників ScheBo Biotech AG і R-Biopharm (Bioserv), що зробить їх більш доступними в клінічній практиці.

Фекальна панкреатическа еластаза-1 залишається доступним методом диференціації панкреатическої і внепанкреатическої мальабсорбції. Зменшення її кількості менше 200 мкг/г свідчить про наявність ВПЖ.

Другий неінвазивний тест, спроба застосування якого в Україні невелика, — ¹³С-триглицеридний дихальний тест. Цей метод має багато переваг і дозволяє вирішувати найважливіші клінічні завдання — виявляти ВПЖ і оцінювати адекватність замісної терапії. Протокол

тесту в останнє час було суттєво вдосконалено. Це сприяло підвищенню його чутливості і специфічності.

Що робити, коли сучасні і надійні тести для виявлення ВПЖ недоступні, наприклад, в більшості закладів охорони здоров'я України, включаючи спеціалізовані клініки і інститути.

В ряді клінічних ситуацій необхідності в підтвердженні ВПЖ немає. Перенесені операції на ПЖ і порушення статусу харчування пацієнта — це випадки, коли наявність ВПЖ очевидно і не потребує додаткових доказів [1]. Для оцінки стану харчування пацієнта з високою ймовірністю ВПЖ слід визначити наступні показники [6]:

- індекс маси тіла;
- гемоглобін;
- альбумін;
- преальбумін;
- ретинол-зв'язувальний протеїн;
- глікований гемоглобін;
- магній.

Зменшення всіх показників (за винятком глікованого гемоглобіна (його кількість підвищується)) є підтвердженням ВПЖ.

Ефективність емпіричної терапії сучасними ферментними препаратами в достатній дозі також можна використовувати для підтвердження наявності ВПЖ.

Современные подходы к лечению ВППЖ

Главной целью в лечении ВППЖ должна быть нормализация статуса питания пациента. Параллельно достигают купирования диспепсических симптомов и клинических проявлений, связанных с мальдигестией отдельных нутриентов.

Необходимо полноценно использовать возможности диетотерапии и коррекции образа жизни больного. Только немедикаментозные интервенции способны улучшить клиническую ситуацию у больных с легкой ВППЖ. Средняя и тяжелая экзокринная недостаточность обычно сопровождаются мальдигестией и требуют назначения заместительной ферментной терапии. Последняя должна использоваться постоянно вместе с разумными коррекциями диеты.

При проведении заместительной ферментной терапии следует учитывать количество пищи, которое употребляет пациент. Доза препаратов должна увеличиваться при повышении количества калорий, особенно поступающих за счет жиров. Кроме того, следует помнить, что собственная функция ПЖ продолжает снижаться, поэтому дозу ферментных препаратов периодически необходимо пересматривать в сторону увеличения [4].

Коррекция образа жизни и диеты у пациентов с ВППЖ является абсолютно необходимой и должна учитывать следующее:

- ключевыми моментами в модификации образа жизни пациента с ХП и ВППЖ являются отказ от алкоголя и курения;
- безопасной дозой алкоголя для больных с ХП можно считать 0 мл этанола в сутки;
- влияние курения на качество жизни и ее продолжительность сопоставимо с алкоголем или даже превосходит последний;
- нет необходимости в большем ограничении количества жира, чем это принято в здоровой диете (25–35% от общей калорийности, менее 10% насыщенных жиров в общей калорийности);
- наличие стеатореи является показанием к заместительной ферментной терапии. Дозу ферментных препаратов подбирают индивидуально до прекращения стеатореи;
- ограничение жира и прием среднепечочных жирных кислот показаны только в случае выраженной мальдигестии, рефрактерной к заместительной терапии;
- у пациентов, которые продолжают принимать алкоголь, часто возникает дефицит жирорастворимых витаминов. Таким больным следует назначать мультивитаминные диетические добавки.

Прекращение курения и приема алкоголя в значительной степени предопределяет прогноз у пациентов с ВППЖ. Детальная консультация па-

циента с этой целью является абсолютно необходимой и исключительно важной. При этом должны быть использованы все возможности (от психологической помощи до фармакотерапии).

Среди множества условий эффективности заместительной ферментной терапии в лечении пациентов с ВППЖ выделим следующие четыре:

- заместительная ферментная терапия должна в обязательном порядке дополнять сбалансированную и адекватную по калорийности диету;
- необходимо использовать только современные ферментные препараты, предпочтительно — гастрорезистентные минимикросферы панкреатина («Креон»);
- доза ферментных препаратов должна составлять 40 000 — 50 000 ЕД «Креона» во время основного приема пищи и половину этой дозы (20 000—25 000 ЕД «Креона») — во время перекуса;
- заместительную ферментную терапию необходимо применять постоянно, регулярно пересматривая дозу в зависимости от количества употребляемой пищи и остаточной функции ПЖ.

Пациентам необходимо объяснить правила приема ферментов — препараты следует принимать с первым кусочком пищи. Если больной ест медленно, то половину дозы он должен принять в начале, а вторую половину — в середине еды.

В ряде случаев даже достаточные дозы современных ферментных препаратов не дают полноценного эффекта из-за высокой кислотообразующей функции желудка. В такой ситуации оправданным может быть одновременное назначение ингибитора протонной помпы в стандартной дозе один раз в сутки.

Выводы и рекомендации

- ВППЖ является серьезным и потенциально опасным последствием ряда заболеваний ПЖ, а также может быть обусловлена тонкокишечной патологией.
- Нарушение статуса питания пациента с ВППЖ является важнейшим клиническим последствием и главной целью немедикаментозного лечения и фармакотерапии.
- Существует ряд прямых и непрямых методов диагностики ВППЖ, среди которых значительные преимущества имеет ¹³С-триглицеридный дыхательный тест.
- Надежным рутинным методом дифференциальной диагностики панкреатической и внепанкреатической мальабсорбции остается определение панкреатической эластазы-1 в кале.
- Пациенты с ВППЖ должны находиться на сбалансированной и адекватной по калорийности диете, полностью отказаться от алкоголя и курения.

- Целью заместительной терапии ВППЖ является контроль симптомов и обеспечение нормального статуса питания.
- Препаратами выбора являются гастрорезистентные минимикросферы панкреатина «Креон». Минимальная доза — 40 000 — 50 000 ЕД липазы

при каждом приеме пищи и 20 000—25 000 ЕД липазы во время «перекуса».

- Пациенты с ВППЖ нуждаются в постоянном приеме заместительной ферментной терапии для предотвращения нарушения статуса питания.

Список литературы

1. Bramis K., Gordon-Weeks A.N., Friend P.J. et al. Systematic review of total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis // *Br. J. Surg.* — 2012. — Vol. 99. — P. 761—766.
2. DiMagno E.P., Go V.L., Summerskill W.H. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency // *N. Engl. J. Med.* — 1973. — Vol. 288. — P. 813—815.
3. Glasbrenner B., Malfertheiner P., Buchler M. et al. Vitamin B12 and folic acid deficiency in chronic pancreatitis: a relevant disorder? // *Klin. Wochenschr.* — 1991. — Bd. 69. — S. 168—172.
4. Keller J., Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease // *Gut.* — 2005. — Vol. 54, suppl. 6.
5. Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L. et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis // *Gastroenterology.* — 1994. — Vol. 107. — P. 1481—1487.
6. Lindkvist B., Dominguez-Munoz J.E., Luaces-Regueira M. et al. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis // *Pancreatology.* — 2012. — Vol. 12, N 4. — P. 305—310.
7. Mann S.T., Stracke H., Lange U. et al. Alteration of bone mineral density and bone metabolism in patients with different grades of chronic pancreatitis // *Metabolism.* — 2003. — Vol. 52. — P. 579—585.
8. Moran C.E., Sosa E.G., Martinez S.M. et al. Bone mineral density in patients with pancreatic insufficiency and steatorrhea // *Am. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 92. — P. 867—871.
9. Nakamura T., Takebe K., Imamura K. et al. Fat-soluble vitamins in patients with chronic pancreatitis (pancreatic insufficiency) // *Acta Gastroenterol Belg.* — 1996. — Vol. 59. — P. 10—14.
10. Toskes P.P., Dawson W., Curington C. et al. Non-diabetic retinal abnormalities in chronic pancreatitis // *N. Engl. J. Med.* — 1979. — Vol. 300. — P. 942—946.

О. В. Швець

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози: клінічні наслідки, діагностика та сучасні підходи до лікування

Описано основні причини появи зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, її симптоми та клінічні наслідки. Проаналізовано переваги та недоліки сучасних методів діагностики. Наведено підходи до немедикаментозного лікування та фармакотерапії зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози.

Ключові слова: зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, порушення статусу харчування, ¹³C-тригліцеридний дихальний тест, фекальна панкреатична еластаза, замісна ферментна терапія.

O. V. Shvets

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Pancreatic exocrine insufficiency: clinical consequences, diagnosis and modern approaches to therapy

The article describes the main causes of pancreatic exocrine insufficiency, its symptoms and clinical consequences, analyzes advantages and disadvantages of available diagnostic tools, presents approaches to non-pharmacological and pharmacological treatment of pancreatic exocrine insufficiency.

Key words: pancreatic exocrine insufficiency, impairment of nutritional status, ¹³C-mixed triglycerides breath test, pancreatic elastase stool test, pancreatic enzyme replacement therapy. □

Контактна інформація

Швець Олег Віталійович, к. мед. н., доцент кафедри
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17. Тел. (44) 286-34-55. E-mail: hypocrat@yahoo.com

Стаття надійшла до редакції 11 жовтня 2013 р.