

УДК: 616.37-008.64-08:615.245:615.35

Современные стратегии диагностики и лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы

И.Л. Кляритская, М.Г. Курченко, С.В. Ревин

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, инвазивные и неинвазивные методы диагностики, принципы подбора заместительной ферментной терапии, сравнительная характеристика ферментных препаратов

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, как патологический синдром, может быть следствием различных состояний — хронического панкреатита (наиболее частая причина), обструкции на уровне большого дуоденального сосочка, резекции или удаления поджелудочной железы. К менее частым причинам развития этого синдрома относятся сахарный диабет, муковисцидоз, поликистоз; крайне редко экзокринная недостаточность поджелудочной железы является следствием врожденных, генетически детерминированных заболеваний, таких как синдром Швахмана-Даймона, врожденная липазная

недостаточность.

Наиболее часто в клинической практике встречается смешанная форма экзокринной недостаточности, при которой имеет место дефицит подавляющего большинства панкреатических пищеварительных ферментов, с клинически значимым преобладанием липазной недостаточности. Последняя особенность обусловлена высокой степенью нестабильности липазы, особенно в кислой среде. Известно, что при $\text{pH} < 4-4,5$ инактивируется более 80% выделенного количества липазы. Поскольку липаза по химической структуре является белком, значительное количество этого фермента разрушается под действием про-

теолитических ферментов поджелудочной железы, чему также способствуют определенные свойства молекулярной структуры липазы. Другие ферменты поджелудочной железы обладают большей устойчивостью к протеолитическому воздействию благодаря устойчивой конфигурации молекулы (особенно стабильным ферментом является панкреатическая амилаза).

Несмотря на широкий спектр заболеваний поджелудочной железы, способных приводить к экзокринной панкреатической недостаточности, этот синдром достаточно редко диагностируется по характерным клиническим проявлениям (стеаторея, признаки мальабсорбции). Это обусловлено вы-

сокой резервной способностью ацинарной ткани поджелудочной железы, что позволяет поддерживать процессы пищеварения на удовлетворительном уровне в течение длительного времени, несмотря на прогрессирование основного заболевания. Известно, что стеаторея манифестирует при потере 90-95% секреторного аппарата поджелудочной железы.

В связи с этим одним из самых актуальных вопросов панкреатологии последних десятилетий являлась разработка информативных методов изучения внешнесекреторной функции поджелудочной железы, позволяющих определить наличие и степень экзокринной недостаточности в компенсированной стадии основного заболевания.

Методы диагностики экзокринной недостаточности поджелудочной железы

1. Зондовые методы изучения экзокринной функции ПЖ (дебит часа бикарбонатов и панкреатических ферментов в дуоденальном содержимом):

- прямые — секретин-панкреозиминный тест

- не прямые - тест Лунда

2. Беззондовые методы выявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ:

- косвенные тесты (тест с бензтиромидом, панкреолауриловый тест, ^{13}C -дыхательные тесты)

- обнаружение недорасщепленных нутриентов в кале (копрограмма, содержание жира в кале)

- изучение содержания панкреатических ферментов (эластазы, липазы, химотрипсина) в кале.

Зондовые (или инвазивные) методы диагностики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы включают *секретин-панкреозиминный тест и тест Лунда*. В обоих методах для

получения панкреатического сока применяется двухканальный зонд, позволяющий одновременно аспирировать желудочное содержимое. Общий принцип этих методов состоит в оценке секреторного ответа поджелудочной железы в ответ на действие стимуляторов, в качестве которых в секретин-панкреозиминном тесте выступают гастроинтестинальные гормоны секретин и холецистокинин (панкреозимин), а в тесте Лунда — стандартизованная пищевая смесь из сухого молока, растительного масла и глюкозы, содержащая 6% жиров, 5% белков и 15% углеводов. Долгое время секретин-панкреозиминный тест являлся «золотым стандартом» диагностики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, в силу высокой чувствительности, а также немаловажного преимущества — возможности прямого определения активности ферментов в панкреатическом соке. Однако, обладая рядом значительных недостатков, секретин-панкреозиминный тест потерял свое лидерство после внедрения в клиническую практику не менее информативных беззондовых методов диагностики. К негативным свойствам зондовых методов относятся инвазивность, длительность, сложность выполнения и отсутствие стандартизации результатов, а для секретин-панкреозиминного теста — высокая стоимость препаратов и высокий риск побочных эффектов при их парентеральном введении.

В настоящее время на смену инвазивным методам исследования внешнесекреторной функции поджелудочной железы пришли неинвазивные, беззондовые методики, большинство из которых не уступают зондовым методам по информативности и, в то же время, лишены их недостатков.

Общим принципом неинвазивных методов является определение в различных биологических субстратах (обычно, в моче или выдыхаемом воздухе) тех или иных продуктов панкреатической

энзимной обработки.

Тест с бензтиромидом. Пациент принимает пер os синтетическое соединение бензоилтирозил-ПАБК, которое метаболизируется в основном химотрипсином с образованием свободной ПАБК. Освободившаяся ПАБК затем всасывается в кровь и выводится почками. Таким образом, по уровню экскреции ПАБК с мочой можно косвенно судить об активности панкреатического протеолиза. В норме в моче, собранной за 8 часов, должно быть не менее 61% от введенной дозы ПАБК.

Аналогично проводится *панкреолауриловый тест*. В качестве диагностического субстрата в этом исследовании применяется дилаурат флуоресцина, который расщепляется под действием панкреатической эстеразы до свободной лауриловой кислоты и флуоресцина. Последний также экскретируется почками; при нормальной внешнесекреторной функции поджелудочной железы выделяется не менее 30% флуоресцина (мочу собирают в течение 6 часов).

К преимуществам указанных методов относятся высокая чувствительность, неинвазивность, простота методики; единственным недостатком является необходимость многочасового собирания мочи.

Одним из наиболее успешных диагностических разработок панкреатологии явилась разработка *дыхательных тестов с изотопом углерода ^{13}C (^{13}C -триглицеридный тест, ^{13}C -крахмальный тест, ^{13}C -протеиновый тест и др.)*. Указанные модификации дыхательных тестов обладают общим принципом:

1. После забора исходной пробы выдыхаемого воздуха пациент натошак принимает субстрат, меченный или природно обогащенный ^{13}C (для триглицеридного теста — сливочное масло, содержащее смесь меченный триглицеридов, для крахмального теста — кукурузные хлопья).

2. Принятый субстрат метаболизируется при участии панкреатических ферментов с образованием $^{13}\text{CO}_2$, который затем диффундирует в кровь и попадает в выдыхаемый воздух.

3. В пробах выдыхаемого воздуха после приема диагностического субстрата определяют динамику и суммарную концентрацию $^{13}\text{CO}_2$, на основании чего оценивают экзокринную функцию поджелудочной железы.

К преимуществам ^{13}C -дыхательных тестов относятся высокая чувствительность и специфичность, абсолютная безопасность для пациента (изотоп ^{13}C является стабильным, его использование не сопровождается лучевой нагрузкой на больного, и допускается у всех групп пациентов, включая беременных женщин и детей). Единственным недостатком является длительность исследования (для триглицеридного теста дыхательные пробы собираются в течение 6 ч, для крахмального теста — в течение 4 ч).

Высокой информативностью и удобством для пациента обладают методы определения концентрации панкреатических ферментов в кале. Классическим методом из этой группы является *определение фекальной эластазы-1*. Фекальная эластаза-1 — это протеолитический фермент поджелудочной железы, обладающий высокой стабильностью при прохождении через пищеварительный тракт, что позволяет определять его в каловых массах с диагностической целью. Величина фекальной эластазы является более или менее постоянной величиной, не зависящей от пола и возраста; в норме содержание фекальной эластазы-1 в кале — не менее 200 мкг на 1 г каловых масс. Определение данного фермента в каловых массах осуществляется путем иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью, в силу стабильности фекаль-

ной эластазы-1 во внешней среде, материал может быть доставлен в лабораторию отсрочено (в условиях низких температур), для исследования достаточно 100 мг кала (образец величиной с горошину). Однако наиболее значимым преимуществом определения фекальной эластазы-1 является отсутствие ложноотрицательных результатов на фоне заместительной ферментной терапии (моноклональные антитела, применяющиеся в этом исследовании высоко специфичны в отношении фекальной эластазы человека и не обладают перекрестным реагированием с ферментами животного происхождения).

Таким образом, общепризнанным «золотым стандартом» диагностики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы является определение фекальной эластазы-1 и применение ^{13}C -дыхательных тестов.

Принципы терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы

Коррекция внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы проводится панкреатическими ферментами животного происхождения.

Существует ряд требований к ферментным препаратам для заместительной терапии экзокринной панкреатической недостаточности:

1. Высокое содержание липазы в препарате (с учетом потери значительной части этого фермента в кислой среде).

2. Устойчивость к действию соляной кислоты и пепсинов (наличие защитной оболочки).

3. Оптимальное действие в интервале рН 4–7.

4. Содержание достаточного количества ферментов в составе препарата, обеспечивающих гидролиз нутриентов в двенадцатиперстной кишке.

5. Форма препарата должна способствовать его эвакуации вместе с пищей без затруднений (маленький размер гранул или микро-таблеток).

Всем вышеперечисленным требованиям удовлетворяет препарат Креон. Препарат содержит оптимальное количество липазы (10 000 и 25 000 МЕ), ферменты заключены в минимикросферы диаметром около 1 мм, что облегчает их перемешивание с химусом и попадание в двенадцатиперстную кишку. Каждая минимикросфера заключена в кислотоустойчивую, энтеросолюбильную оболочку, которая растворяется только в двенадцатиперстной кишке.

При легкой степени экзокринной панкреатической недостаточности рекомендуемая доза препарата составляет 30 000–45 000 МЕ липазы в сутки, при умеренном дефиците — 45 000–75 000 МЕ, при тяжелой недостаточности — 75 000–150 000 МЕ. Режим дозирования препарата обычно следующий: по 1–4 капсулы во время основных приемов пищи и по 1 капсуле при приеме небольшого количества пищи.

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины наряду с препаратами животного происхождения появились препараты ферментов, получаемых из растений и грибов (пепсим, пепфиз, солизим, сомиллаза и др.). Неоспоримым преимуществом этих средств является их природная кислотоустойчивость, что позволяет использовать и в жидких лекарственных формах.

Критерии адекватной заместительной терапии:

1. Стабилизация или увеличение массы тела.

2. Нормализация частоты и консистенции стула.

3. Уменьшение диспепсии.

4. Улучшение показателей функциональных методов обсле-

дования.

Причинами неэффективности ферментной терапии могут быть неправильная постановка диагноза (стеаторея непанкреатического происхождения), несоблюдение диеты, неправильный прием препарата (не при каждом приеме пищи, не в начале еды); инактивация препарата в желудке; десинхронизация транзита препарата с химусом; использование препаратов спустя продолжительный период после их выпуска.

Побочные эффекты ферментной терапии обычно не носят тягелого характера. Наиболее опас-

ный из них — развитие фиброзирующей коллопатии возникает у больных муковисцидозом детей при длительном приеме очень высоких доз капсулированных ферментов. Длительная ферментная терапия в высоких дозах также может вызвать гиперурикемию.

Литература

1. Гдаль В.А. Замісна терапія у разі зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози. // *Сучасна гастроентерологія*. — 2003. - №1. — С.36-39.
2. Губергрциц Н.Б. Принципы ферментной терапии в гастроэнтерологии. // *Сучасна гастроентероло-*

гія. — 2001. - №3. — С.20-25.

3. Златкина А.П., Белоусова Е.А., Микитина Н.В., Силивестова Т.Р. Современная ферментная терапия хронического панкреатита // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. — 1997. - №5. — С.109-112.

4. Козачок Н., Дегтярьова І., Селюк М. Застосування сучасних ферментних препаратів у лікуванні хронічного панкреатиту. // *Ліки України*. — 2004. - №3. — С.75-78.

5. Ткач С.М., Парунян Л.М., Доготар В.Б., Гдаль В.А., Чичула Ю.В., Літинська Е.В., Передерій В.Г. Сучасні методи діагностики хронічного панкреатиту.

Сучасні стратегії діагностики та лікування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози

І.Л. Кляритьська, М.Г. Курченко, С.В. Ревін

У статті розглянуті основні інвазивні та неінвазивні методики оцінки зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, наведена їх порівняльна характеристика. Представлені принципи раціональної замісної терапії ферментними засобами: підбір дози, критерії адекватності та причини невдач.

Modern Approaches to Diagnosis and Treatment of Pancreatic Enzyme Insufficiency

I.L. Klyaritskaya, M.G. Kurchenko, S.V. Revin.

The article reviews modern invasive and non-invasive methods of pancreatic exocrine function evaluation; their comparative estimation is made. The principles of rational substitution therapy with pancreatic enzymes, including dosage, efficiency criteria and the reasons of failure are presented.