

# **Панкреатическая недостаточность Рациональный подход к заместительной ферментной терапии**

---

Ткачёв Александр Васильевич, д.м.н., профессор,  
Зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней  
Ростовского государственного медицинского университета

# Хронические панкреатиты

## Определение

---

- Хронические панкреатиты – группа хронических заболеваний поджелудочной железы различной этиологии, преимущественно воспалительной природы, с фазово-прогрессирующими очаговыми, сегментарными или диффузными дегенеративными, деструктивными изменениями ее экзокринной части, атрофией железистых элементов (панкреоцитов) и замещением их соединительной (фиброзной) тканью; изменениями в протоковой системе поджелудочной железы, образованием кист и конкрементов и различной степенью нарушения экзокринной и эндокринной функций

# Хронические панкреатиты

---

Практически при всех этиологических формах панкреатитов со временем развивается синдром внешнесекреторной недостаточности, который обусловлен целым рядом факторов:

- уменьшением массы функционирующей экзокринной паренхимы органа в результате ее атрофии и фиброза
- нарушением оттока панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку вследствие блокирования выводящих протоков поджелудочной железы конкрементом, опухолью или густым и вязким секретом

# Хронические панкреатиты

---

- развитием дистрофических, а затем атрофических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, проявляющихся нарушением продукции секретина и холецистокинина.

Дефицит эндогенного секретина приводит к повышению давления в двенадцатиперстной кишке, спазму сфинктера Одди, увеличению давления в панкреатических протоках, снижению объема секреции бикарбонатов и панкреатического секрета за счет жидкой части, что приводит к его сгущению и повышению в нем концентрации белка, вызывая в итоге увеличение его вязкости и снижение скорости оттока

# Хронические панкреатиты

---

- уменьшение секреции бикарбонатов приводит к снижению рН в двенадцатиперстной кишке, что в свою очередь способствует инактивации липазы и усугубляет нарушение переваривания жира

# Хронические панкреатиты

---

Первым этапом в развитии внешнесекреторной недостаточности у пациентов с хроническим панкреатитом является снижение выработки липазы, возникающее примерно через 10 лет после возникновения заболевания

# Хронические панкреатиты

---

- Наиболее частыми признаками липазной недостаточности поджелудочной железы служат
  - увеличение объема стула (полифекалия)  $> 200$  мг
  - частоты стула (диарея) до 2–4 раз в сутки;
  - при значительном дефиците выработки липазы отмечается своеобразный «панкреатический стул»
    - большого объема, зловонный, сероватого оттенка

# Хронические панкреатиты

---

- Поверхность каловых масс может быть покрыта тонкой пленкой жира, что придает ей своеобразный блестящий характер, каловые массы плохо смываются со стенок унитаза. В фекалиях нередко отмечается наличие непереваренных кусочков пищи



# Хронические панкреатиты

---

В ряде случаев выявляются симптомы нарушенной моторики как верхних, так и нижних отделов ЖКТ:

- тошнота, рвота, раннее насыщение,
- выраженное вздутие живота, урчание в животе.

В результате нарушения всасывания в кишечнике развивается синдром трофологической недостаточности, характеризующийся прогрессирующим похуданием.

# Хронические панкреатиты

---

При длительном течении хронического панкреатита и тяжелых формах заболевания развиваются проявления белковой и витаминной недостаточности:

- анемия, снижение тургора кожи, гипотония;
- в углах рта образуются трещины,
- кожа становится сухой и шелушащейся,
- возникает повышенная кровоточивость десен.

# Хронические панкреатиты

---

В биохимических анализах сыворотки крови выявляется снижение показателей

- сывороточного белка и альбумина,
- гемоглобина.

При тяжелых проявлениях полиферментной недостаточности поджелудочной железы больные могут предъявлять жалобы на оссалгии вследствие развития остеопороза при нарушении всасывания кальция

# Хронические панкреатиты

---

Для диагностики экзокринной функции поджелудочной железы применяются

- Инвазивные тесты  
(требующие введения кишечного зонда)
  - Прямой зондовый метод
  - Непрямой зондовый метод (тест Лунда)
- Неинвазивные (беззондовые) тесты

# Хронические панкреатиты

---

## Инвазивные (зондовые) тесты

- Прямой зондовый метод
  - Основан на оценке прироста секреции на фоне введения секретина и холецистокинина
  - Чувствительность и специфичность составляет > 90%
  - Невозможно провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями поджелудочной железы, поскольку при раке, муковисцидозе и других заболеваниях поджелудочной железы в 75–90% регистрируются патологические результаты

# Хронические панкреатиты

---

## Инвазивные (зондовые) тесты

- **Непрямой зондовый метод (тест Лунда)**
  - Основан на сборе тонкокишечного содержимого с помощью интубации после приема стандартного пробного завтрака.
  - Чувствительность теста колеблется от 66 до 94%.
  - Большинство авторов сообщают о низкой чувствительности данного теста на ранних стадиях внешнесекреторной недостаточности.
  - Ложноположительные результаты могут фиксироваться у больных с целиакией, гастриномой, сахарным диабетом

# Хронические панкреатиты

---

- Неинвазивные (беззондовые) тесты
  - Бентирамидный тест (NBT-РАВА-тест)
  - Определение степени потребления плазменных аминокислот поджелудочной железой
  - Качественное копрологическое исследование
  - Количественное определение жира в кале
  - Определение фекальной эластазы-1

# Хронические панкреатиты

---

- Бентирамидный тест (NBT-РАВА-тест)
  - N-бензоил-L-тирозил-p-аминобензойная кислота (NBT) гидролизуется химотрипсином до p-аминобензойной кислоты (РАВА)
  - РАВА всасывается, конъюгируется в печени и экскретируется с мочой, где ее и определяют
  - Уровень РАВА в моче отражает количество экскретируемого поджелудочной железой химотрипсина
  - Чувствительность теста составляет 83%, специфичность 89%
  - Ложноположительные результаты отмечаются примерно у 1/4 больных с заболеваниями тонкой кишки



# Хронические панкреатиты

---

- Определение степени потребления плазменных аминокислот поджелудочной железой
  - При стимуляции секретинном или церулеином поджелудочная железа поглощает из плазмы крови большое количество аминокислот, необходимых для синтеза панкреатических ферментов
  - Чувствительность метода составляет 69–96%
  - Специфичность 54–100%

# Хронические панкреатиты

---

- Качественное копрологическое исследование
  - Общими критериями внешнесекреторной недостаточности считаются
    - повышенное содержание нейтрального жира и мыл при малоизмененном уровне желчных кислот
    - Увеличение содержания непереваренных мышечных волокон
    - Присутствие в кале крупных фрагментов непереваренной пищи

# Хронические панкреатиты

---

## Количественное определение жира в кале

- Метод основан на том, что после приема 100 г жира с пищей происходит выделение с калом до 7 г нейтрального жира и жирных кислот за сутки
- Увеличение его количества свидетельствует о расстройствах переваривания и всасывания жира

# Хронические панкреатиты

---

## Определение фекальной эластазы-1

- Эластаза-1 – гликопротеин, участвующий в протеолизе
- Чувствительность метода 90–100%
- Специфичность 83–96%  
(при тяжелой внешнесекреторной недостаточности)
- У пациентов с незначительными функциональными нарушениями концентрация эластазы в кале может быть в пределах нормы
- В настоящее время – самый информативный из неинвазивных методов диагностики

# Хронические панкреатиты

---

## Определение фекальной эластазы-1

### Оценка внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы

- В норме: 200 – > 500 мкг /г кала
- Умеренная–легкая степень 100 –200 мкг /г кала
- Тяжелая степень <100 мкг /г кала

# Хронические панкреатиты

---

Лечение внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы включает в себя

- Диетические рекомендации
- В ряде случаев этиотропную терапию,
- Заместительную ферментную терапию
- Применение средств, влияющих на моторику кишки

# Хронические панкреатиты

---

Диетические рекомендации включают в себя

- отказ от приема алкоголя и табакокурения
- высокое содержание белка в рационе (до 150 г/сут)
- снижение на 50% от нормы содержания в пище жиров
- включение в рацион витаминно-минеральных комплексов

Больным с развитием трофологической недостаточности целесообразно назначать

- парентеральное, энтеральное или комбинированное питание

# Показания проведения заместительной терапии

---

- Заместительная ферментная терапия у больных с внешнесекреторной недостаточностью проводится в следующих случаях
  - потере с калом более 15 г жира в сутки
  - прогрессирующей трофологической недостаточности
  - стойком диарейном синдроме и диспептических жалобах
- Основная цель заместительной терапии – обеспечение достаточной активности липазы в двенадцатиперстной кишке



# Группы полиферментных препаратов

---

- Экстракты слизистой оболочки желудка, основным действующим веществом которых является пепсин (Абомин, Ацидинпепсин)
- Панкреатические ферменты, представленные амилазой, липазой и трипсином
- Комбинированные ферменты, содержащие панкреатин в комбинации с компонентами желчи, гемицеллюлозой и прочими дополнительными компонентами (фестал, энзистал, панкреофлат)

# Группы полиферментных препаратов

---

- Растительные ферменты, представленные папаином, грибковой амилазой, протеазой, липазой и другими ферментами (пепфиз, ораза)
- Комбинированные ферменты, содержащие панкреатин в сочетании с растительными энзимами, витаминами (вобэнзим)
- Дисахаридазы (тилактаза)

# Патофизиологические основы заместительной ферментной терапии

---

Норма

Физиологическая гиперсекреция



Выделение ~ 2,0 л секрета в сутки с содержанием ферментов в 10 раз больше, чем необходимо для адекватного пищеварения

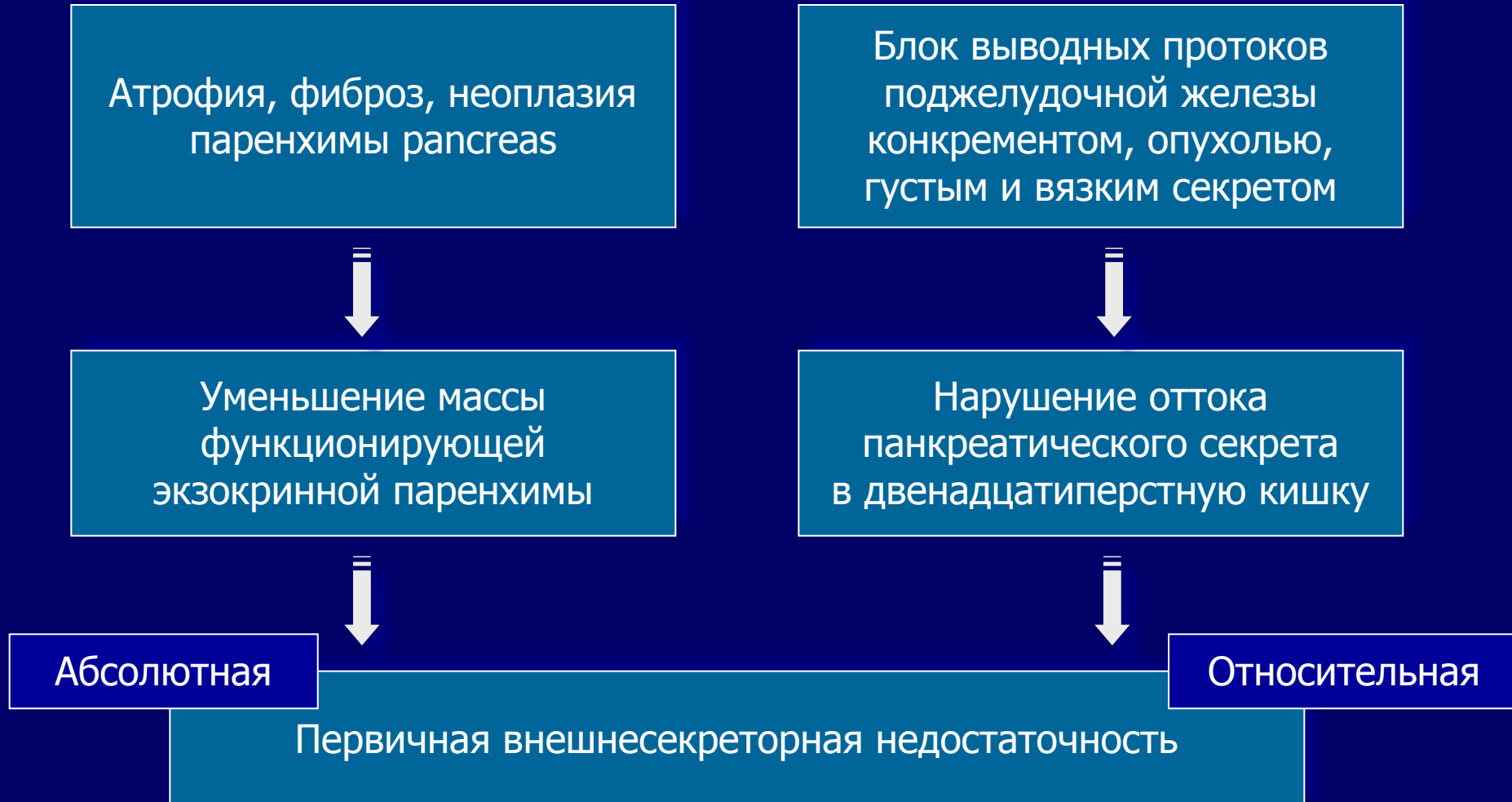
Патология

Экзокринная недостаточность



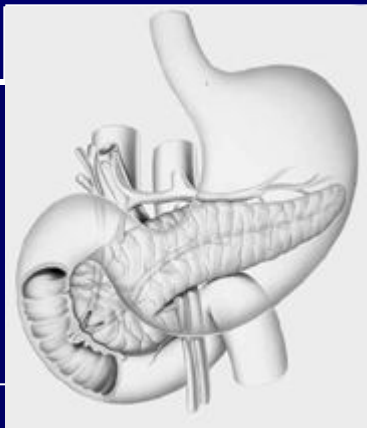
Для развития мальабсорбции уровень секреции должен снизиться более, чем на 90% от исходного

# Патофизиология экзокринной недостаточности поджелудочной железы



# Типы экзокринной панкреатической недостаточности

## Экзокринная панкреатическая недостаточность



### ПЕРВИЧНАЯ

#### Хронический панкреатит

Муковисцидоз

Рак pancreas

Липоматоз

Резекция поджелудочной железы

Панкреатэктомия

Синдром Швахмана

Синдром Йохансона-Близзарда

Агенезия и гипоплазия pancreas

### ВТОРИЧНАЯ

Атрофия слизистой тонкой кишки

(↓ секреции холецистокинина и секретина)

Гастронома (инактивация ферментов ПЖ)

Резекция желудка, гастрэктомия

Врожд. недостаточность энтерокиназы

ЖКБ, ПХЭС, цирроз печени

(дефицит желчных кислот, асинхронизм поступления желчи и панкреатического сока в 12-ти перстную кишку)

# Коррекция экзокринной недостаточности: почему акцент на липазу?

---

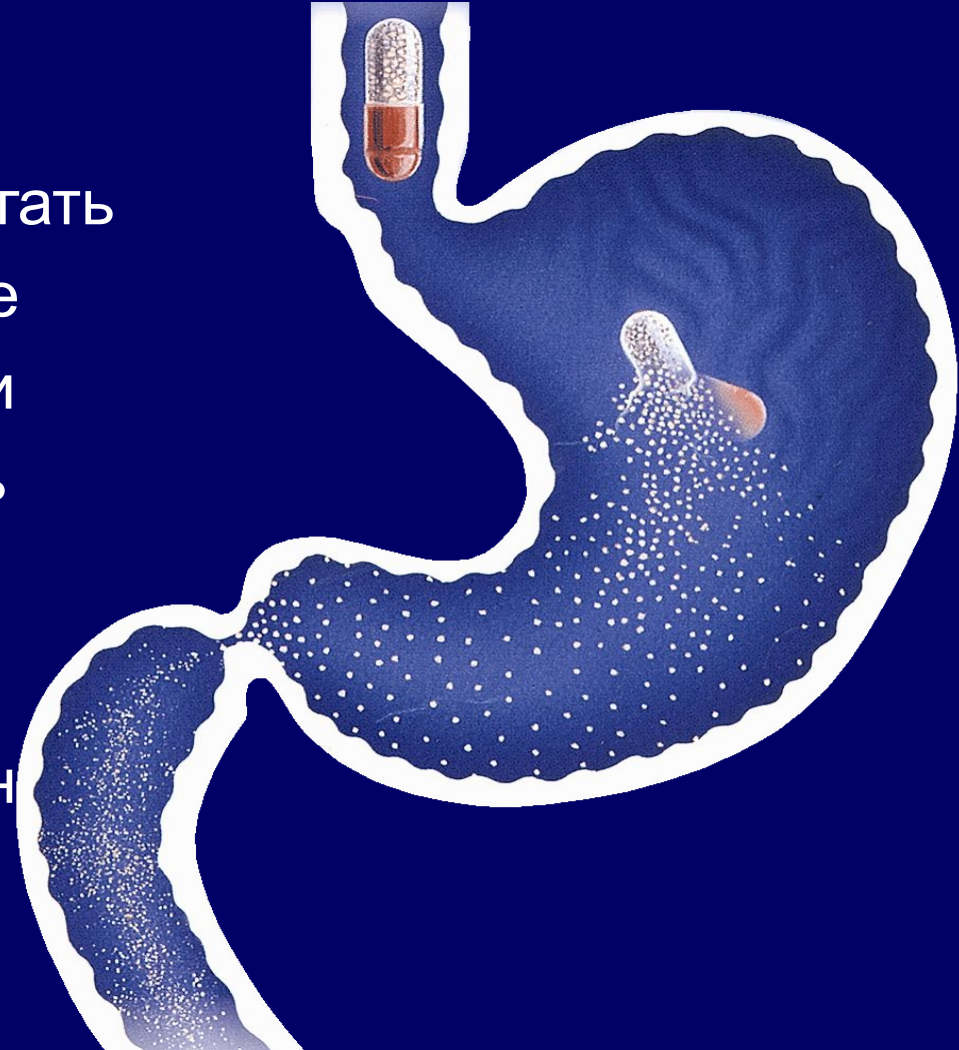
- Дефицит липазы развивается раньше и выражен сильнее.
- Липаза по сравнению с амилазой и протеазами в большей степени подвергается протеолитическому гидролизу.
- Недостаточность панкреатических протеаз может быть компенсирована кишечными протеазами, панкреатической амилазы – амилазами слюны и кишечника.
- Компенсаторные возможности слюнной и желудочной липаз значительно ниже и не могут предотвратить появление стеатореи при панкреатической недостаточности.

# Фармакологические основы лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы

- Действующее начало (панкреатин) должно достигать точки приложения (ДПК), не подвергаясь разрушению, и проявлять свою активность только в кишечнике



- Эффект препарата должен развиваться с началом поступления пищи в ДПК



# Фармакологические аспекты заместительной полиферментной терапии

## I. Экзокринная недостаточность

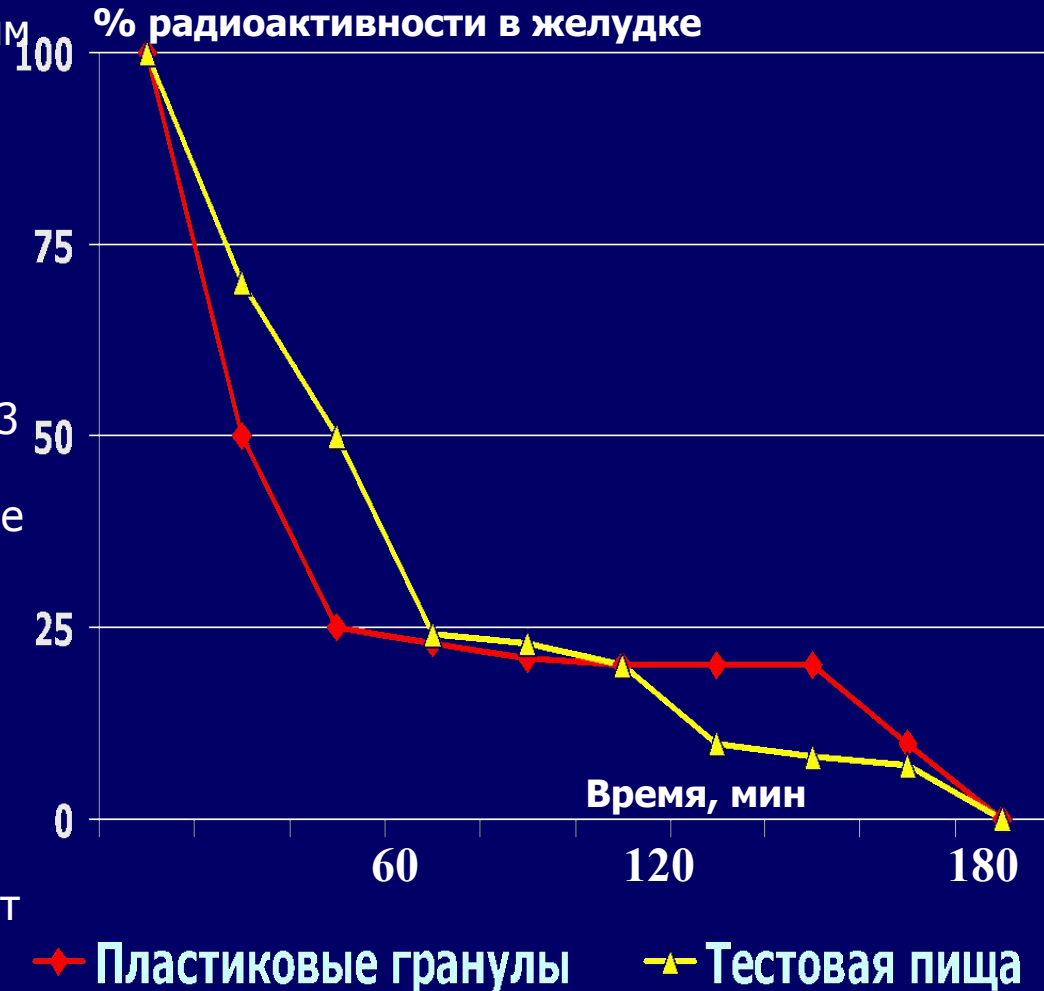
Группы препаратов	Доказательная база РКИ*	Сравнительные исследования	Комментарии
Энтеросолюбильные таблетки панкреатина	Нет!	Слабый эффект	Недоказанная эффективность, инактивация препарата
Энтеросолюбильные таблетки панкреатина + компоненты желчи	Нет!	Слабый эффект	Недоказанная эффективность, широкий спектр противопоказаний
Ферменты растительного происхождения	Нет!	Нет!	Отсутствие эффекта
Микротаблетки, мини-микросферы	Да	Да	Даже высокодозовая монотерапия может быть недостаточно эффективна!

\*РКИ – рандомизированные контролируемые исследования

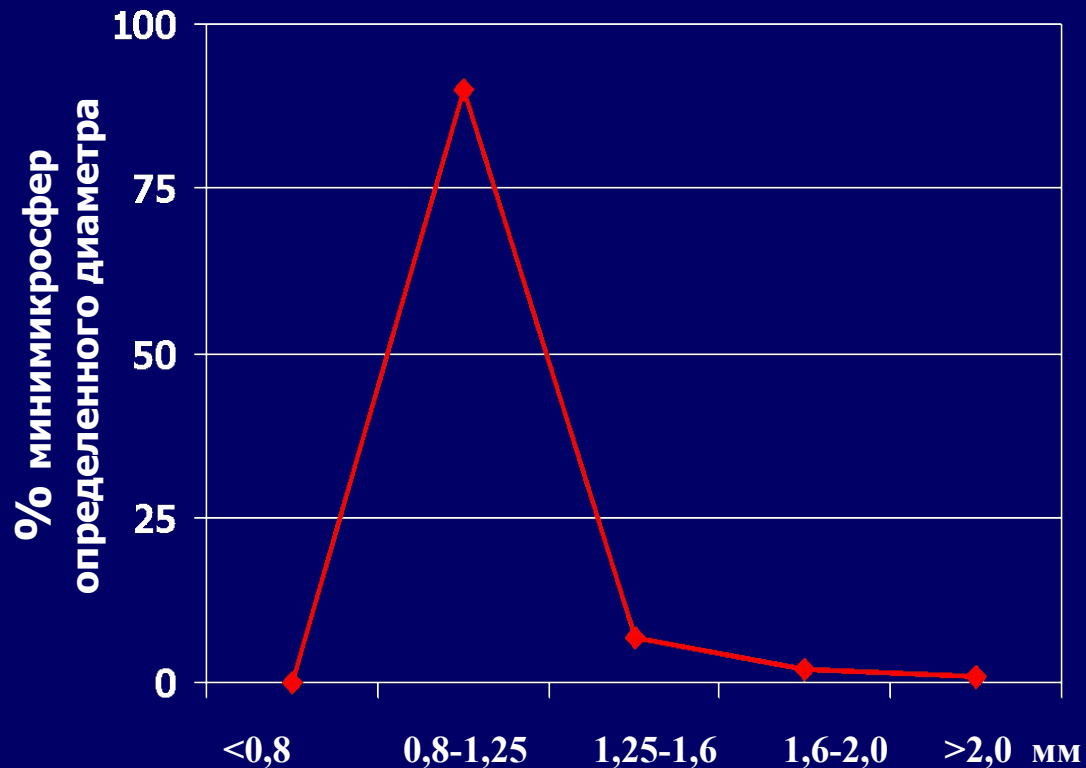


# Препараты IV поколения - минимикросферы

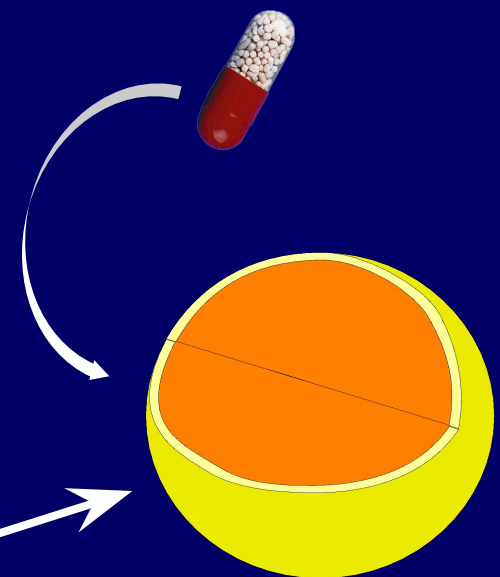
- Размер сфер является наиболее важным фактором, определяющим скорость и своевременность их эвакуации из желудка
- Диаметр сфер должен составлять  $1,4 \pm 3$  мм, чтобы обеспечить их одновременное прохождение с пищей через пилорический сфинктер
- Минитаблетки (2 мм в диаметре, несферическая форма) не обеспечивают идеальный пассаж



# КРЕОН - IV поколение ферментных препаратов для заместительной терапии



Растворимая в кишечнике оболочка



Оптимальный размер

← 1,25 mm →

# Фармакологические аспекты заместительной полиферментной терапии

Постпрандиальная экскреция липазы ~ 140 тыс ЕД липазы/ час  
в течение 4-х часов

мальабсорбция не развивается при поступлении в 12-ти перстную кишку более 5% от физиологически секретируемой липазы

28 000 ЕД липазы в течение 4 ч  
постпрандиального периода

1 капсула  
Креона 40 000  
на прием пищи

12 таблеток  
мезим форте  
на прием пищи

редукция или уменьшение стеатореи

**Для заместительной терапии необходимы полиферментные препараты с достаточным количеством липазы!**

# Оценка безопасности длительной терапии панкреатическими ферментами

(двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование)

12 мужчин (средний возраст 27,0 лет)



рандомизация

4 недели

**креон**

**плацебо**

**360 000 ЕД липазы / сутки**

## ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

За период наблюдения не отмечено достоверных признаков нарушения эндо- и экзокринной функции поджелудочной железы, а также морфологических изменений поджелудочной железы

В здоровой поджелудочной железе не происходят функциональные приспособительные реакции на фоне ферментной терапии

панкреатина в больших дозах

# Рекомендации по подбору дозы полиферментного препарата

Группы	Данные теста эластазы-1 (мкг/г)	Рекомендуемая доза препарата (ЕД FIP липазы в сутки)
Нормальная экзокринная функция ПЖ	Более 200	<b>50 000</b> (1к. Креона 10000 – 5раз в день или Креона 25000 2 р. в день)
Умеренно выраженная экзокринная недостаточность	<b>100 - 199</b>	<b>100 000</b> (1к. Креона 25000 – 4 раза в день или Креона 40000 3 р. в день)
Выраженная экзокринная недостаточность	Менее 100	<b>150 000</b> (1к. Креона 25000 – 6 раза в день или Креона 40000 4 р. в день)

# Стратегия заместительной ферментной терапии

---

- 25 - 80 000 ЕД липазы на основной прием пищи
- 10 - 25 000 ЕД липазы на промежуточный прием пищи («перекус»)
- суточные дозы – более 120 – 150 000 ЕД липазы

# Дозы микрокапсулированного панкреатина для коррекции экзокринной панкреатической недостаточности (рекомендации Немецкой гастроэнтерологической ассоциации)

---

	ЕД липазы
Завтрак (основной прием пищи)	25,000-40,000
1-й перекус	10,000-20,000
Обед (основной прием пищи)	25,000-40,000
2-й перекус/кофе	10,000-25,000
Ужин (основной прием пищи)	25,000-40,000
3-й перекус	10,000-20,000

**Итого: 105 000 – 185 000 ЕД липазы / сут**

# Алгоритм назначения заместительной ферментной терапии при хроническом панкреатите с экзокринной недостаточностью

Микрокапсулированный панкреатин 20 000-40 000 ЕД липазы /прием пищи  
диетологические рекомендации

*не эффективно*

Оценка комплайенса → Увеличение дозы в 2-3 раза

*не эффективно*

Проверка адекватности назначаемой дозы ферментного препарата посредством анализа фекальной эластазы или химотрипсина

*не информативно*

Уточнение диагноза (целиакия, гастринома, лямблиоз)

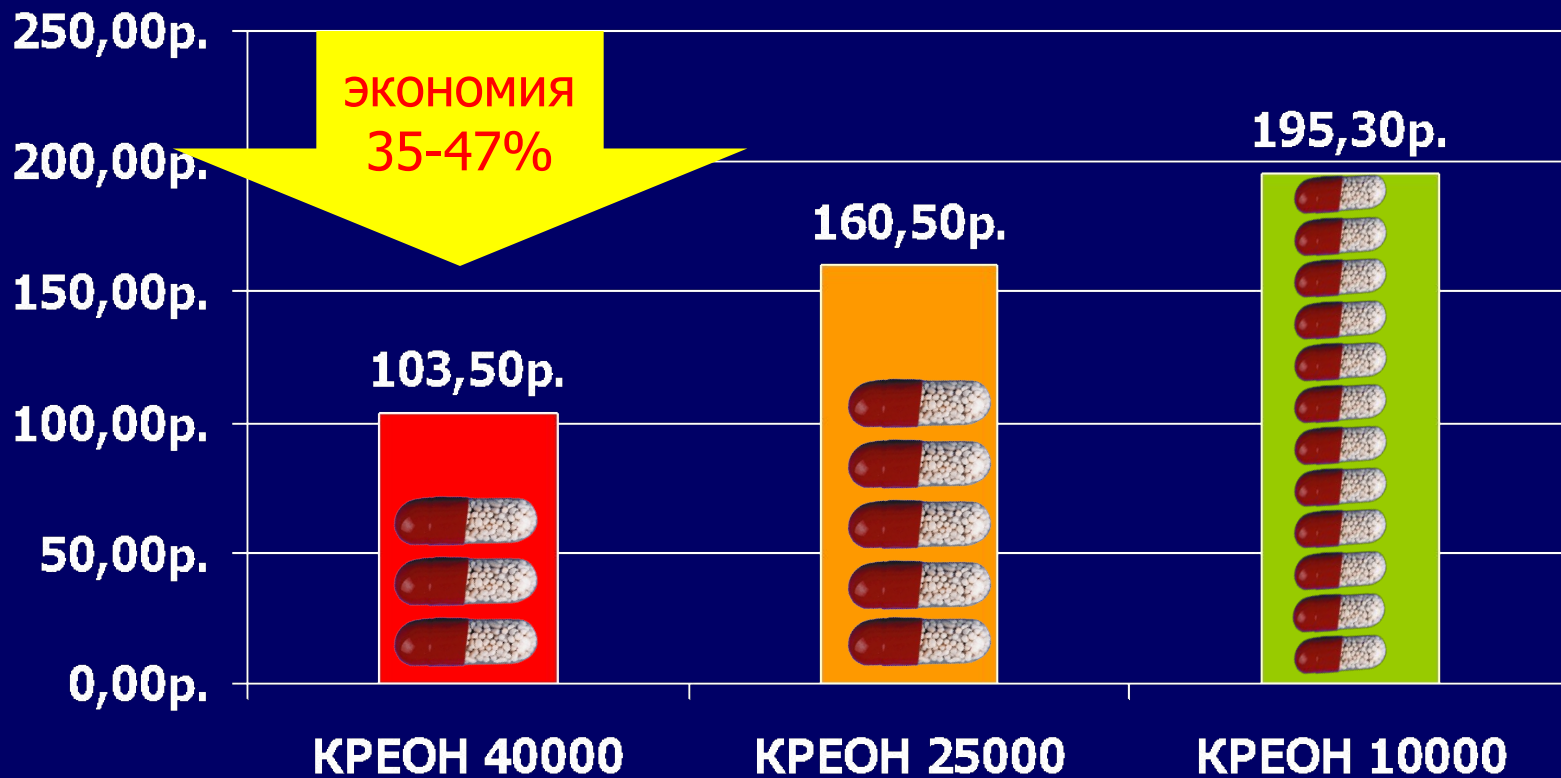
+

**Специфическая терапия**

Дополнительное подавление кислотообразования в желудке и/или снижение количества жира в диете



# Стоимость одного дня лечения разными формами КРЕОНА



**ЭКОНОМИЯ ДО 1500 РУБЛЕЙ В МЕСЯЦ**

# Возможные причины неэффективности заместительной терапии и пути решения

Причины	Характеристика	Пути решения
Неадекватное назначение препарата:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- назначение низкой дозы</li> <li>- неадекватный выбор препарата, который из-за больших размеров таблетки / гранул поступает в ДПК не одновременно с пищей</li> </ul>	Правильный выбор препарата (Креон) и стартовой дозы 25-40 000 ЕД в основные приемы пищи
Несоблюдение больным схемы приема препаратов	<ul style="list-style-type: none"> <li>- снижение кратности приема</li> <li>- прием в неправильное время: до или после еды</li> </ul>	Прием во время каждого приема пищи, в т.ч. в «перекусы» Оценка комплаентности
Стеаторея внепанкреатического происхождения	Целиакия, лямбиоз, СИБР могут имитировать или усугублять имеющуюся экзокринную панкреатическую недостаточность, например у больных ХП	Аглютеновая диета и др. Тинидазолы Альфа-нормикс
Нарушение (усиление) моторики кишечника	Инкреторная недостаточность ПЖ с нарушением иннервации кишечника, состояние после ваготомии, СИБР	Дюспаталин
Ацидификация ДПК	Наблюдается при гастриноме, выраженном снижении объемного секрета желчи и панкреатических бикарбонатов	ИПП

# Оценка эффективности дюспаталина

у больных хроническим панкреатитом с тяжелой экзокринной недостаточностью в амбулаторных условиях

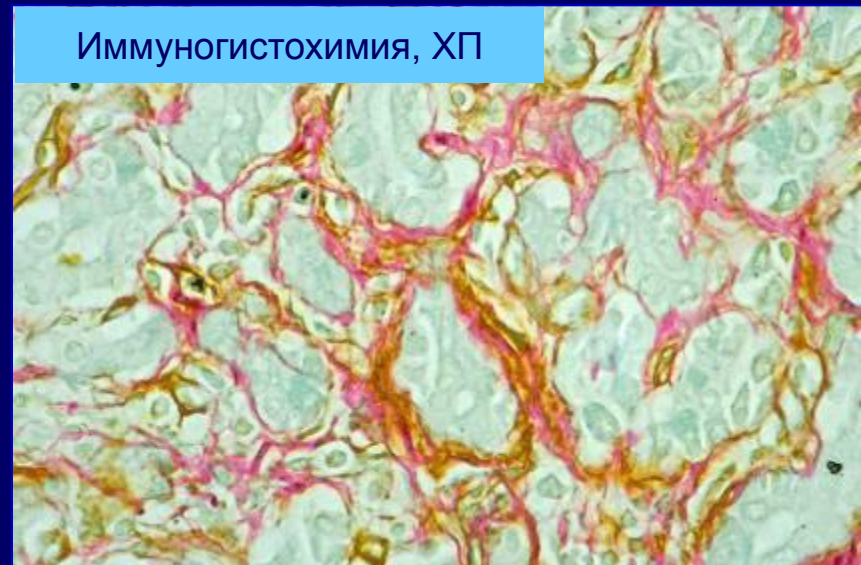


Дискомфорт в животе	31,6%	<b>94,1%*</b>	
Болевой синдром	21,1%	<b>58,8%*</b>	
Диарея	26,3%	35,3%	
Стабилизация веса	15,8%	17,6%	
Увеличение веса	63,2%	64,7%	
Обострение ХП	0%	5,8%	

\*p<0,05

# Фиброз ПЖ, Креон и противорецидивное действие

- У больных ХП обнаружены большие концентрации трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ ) в панкреатическом соке;
- TGF- $\beta$  стимулирует пролиферацию фибробластов, снижает секрецию коллагеназы и стромолизина, стимулирует образование соединительной ткани
- Через 12 недель от начала обострения отмечается пиковое повышение TGF- $\beta$ , сопровождающиеся морфологическими изменениями в ПЖ (развитие фиброза), с максимально выраженным фибротическим процессом к 16 неделе от начала обострения;



## *Двойное окрашивание*

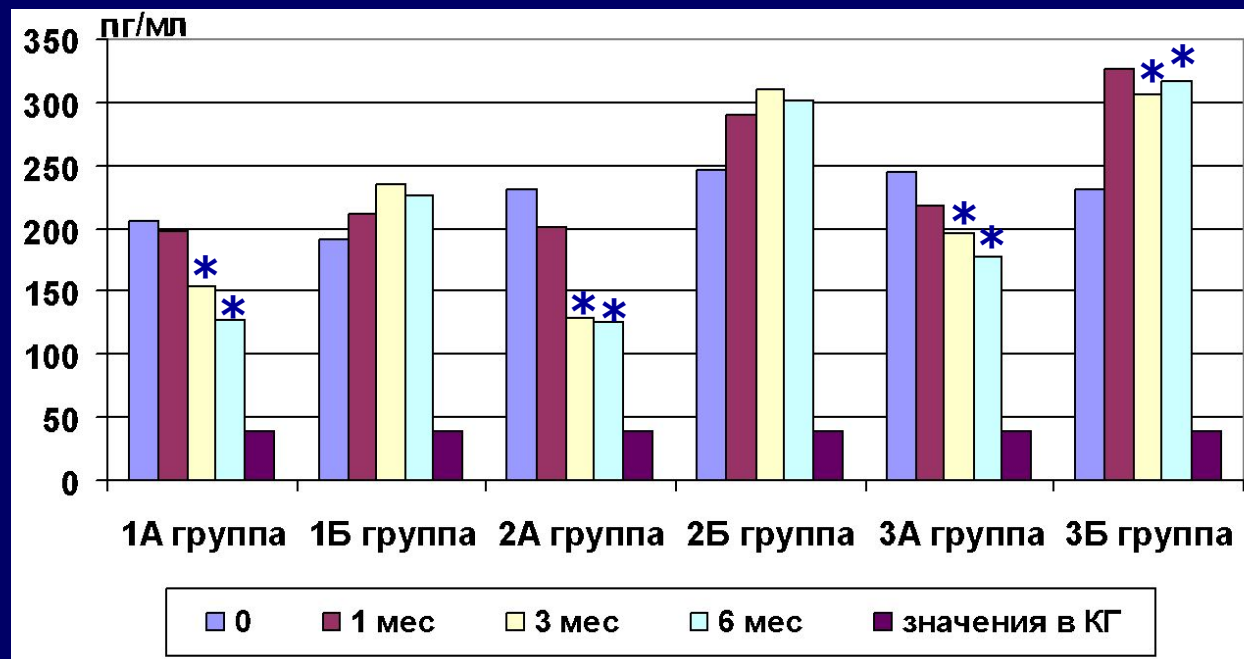
- Коллаген - красный
- $\alpha$ -SMA (фибробласты) – коричневый

# Динамика TGF-β у больных ХП после редукции клинико-инструментальных явлений обострения на фоне поддерживающей терапии Креоном

1 группа (n=39)  
с сохранной  
экзокринной функцией ПЖ

2 группа (n=53)  
с умеренной экзокринной  
недостаточностью

3 группа (n=25)  
с тяжелой экзокринной  
недостаточностью



**подгруппы А – получали Креон 50-150000 ЕД**

В подгруппах А отмечена достоверная тенденция к ↓ плазменных конц. TGF-β.  
В подгруппах Б, напротив, уровень экспрессии TGF-β достоверно увеличился к 3 и 6 мес.,  
когда прирост средних значений TGF-β составил 19, 23 и 38% в 1Б, 2Б, 3Б группах  
соответственно. Уровень экспрессии TGF-β был достоверно более низким во всех подгруппах  
А по сравнению с соответствующими подгруппами Б начиная с 3 месяца и далее в течение  
всего периода исследования.

# Креон vs дженерики микросфер: так ли они одинаковы?

- Частицы, которые содержатся в капсуле дженерика, практически невозможно назвать сферами, так как они имеют неправильную форму, к тому же значительно крупнее минимикросфер Креона.
- Около половины частиц дженерика уже разрушены и превратились в порошок и обломки.
- Следовательно, часть панкреатина, превращенная в порошок, будет инактивирована в желудке сразу же после растворения капсулы.



# Заключение

---

- Для заместительной ферментной терапии экзокринной панкреатической недостаточности должны использоваться только современные оригинальные препараты панкреатина IV поколения в виде минимикросфер (Креон)
- Препарат должен приниматься во время любого приема пищи, содержащего белок и жиры
- Стартовые дозы должны составлять 25-40 000 ЕД липазы в основные приемы пищи
- Длительная (пожизненная) терапия ферментами безопасна, не вызывает привыкания и является залогом противорецидивного лечения ХП
- Миф о целесообразности применения таблетированного энтеросолюбильного панкреатина для купирования панкреатической боли, несостоятелен