

Вторичная экзокринная панкреатическая недостаточность. Особенности выбора фермента

И.Г. Пахомова, ORCID: 0000-0002-3125-6282, pakhomova-inna@yandex.ru

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы достаточно часто встречается в клинической практике врачей многих специальностей. Снижение интрадуоденального уровня липазы ниже 5–10% от нормы приводит к панкреатической стеаторее, потере массы тела и потенциальному снижению качества жизни. Данные клинические проявления чаще представлены у пациентов с первичным генезом экзокринной панкреатической недостаточности, тогда как вторичная внешнесекреторная недостаточность протекает нередко субклинически, что предопределяет проведение ее ранней диагностики. Однако многие методы диагностики экзокринной недостаточности поджелудочной железы, которые были разработаны и применяются в клинической практике в последние годы, обладают низкой чувствительностью или специфичностью либо требуют много времени для проведения и плохо переносятся пациентами. Метод определения уровня копрологической эластазы не всегда надежен, особенно у пациентов с хронической диареей, что предопределяет его проведение в оформленных испражнениях, например на фоне терапии. Важно учитывать и тот факт, что при умеренной экзокринной недостаточности поджелудочной железы чувствительность и специфичность оценки уровня фекальной эластазы может ослабевать на 30%. Тем не менее, независимо от получения диагностических данных и причины развития экзокринной недостаточности поджелудочной железы, целью терапии является устранение процессов мальдигестии и мальабсорбции, уменьшение выраженности симптомов расстройства пищеварения и предотвращение их негативных последствий. При этом в комплексную терапию необходимо включать ферментный препарат, выбор которого, его дозировка и длительность терапии определяются с учетом индивидуальных особенностей пациента и степени выраженности экзокринной панкреатической недостаточности. Кроме того, у пациентов с подозрением на экзокринную недостаточность поджелудочной железы по клиническим проявлениям возможно применение эмпирической заместительной ферментотерапии. Примером такого подхода для пациентов с вторичной экзокринной недостаточностью является назначение ферментного препарата, содержащего панкреатин.

Ключевые слова: вторичная экзокринная панкреатическая недостаточность, мальдигестия, мальабсорбция, заместительная терапия ферментами, панкреатин

Для цитирования: Пахомова И.Г. Вторичная экзокринная панкреатическая недостаточность. Особенности выбора фермента. *Медицинский совет*. 2021;(12)192–199. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-192-199>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Secondary exocrine pancreatic insufficiency. Features of the choice of the enzyme

Inna G. Pakhomova, ORCID: 0000-0002-3125-6282, pakhomova-inna@yandex.ru

Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Exocrine pancreatic insufficiency is quite common in clinical practice of doctors of many specialties. Decrease in intraduodenal lipase levels below 5–10% of normal leads to pancreatic steatorrhea, weight loss and a potential decrease in quality of life. These clinical manifestations are more often presented in patients with a primary genesis of exocrine pancreatic insufficiency, while secondary exocrine insufficiency is more often subclinical, which predetermines its early diagnosis. However, many methods for diagnosing exocrine pancreatic insufficiency, which have been developed and used in clinical practice in recent years, have low sensitivity or specificity, or are time-consuming and poorly tolerated by patients. The method for determining the level of coprological elastase is not always reliable, especially in patients with chronic diarrhea, which predetermines its implementation in formalized stool, for example, during therapy. It is important to take into account the fact that with moderate exocrine pancreatic insufficiency, the sensitivity and specificity of assessing the level of fecal elastase can weaken by 30%. However, regardless of the receipt of diagnostic data and the cause of the development of exocrine pancreatic insufficiency, the goal of therapy is to eliminate the processes of maldigestion and malabsorption, reduce the severity of symptoms of indigestion and prevent their negative consequences. At the same time, it is necessary to include an enzyme preparation in the complex therapy, the choice of which, its dosage and duration of therapy are determined taking into account the individual characteristics of the patient and the severity of exocrine pancreatic insufficiency. In addition, in patients with suspected exocrine pancreatic insufficiency due to clinical manifestations, it is possible to use empirical enzyme replacement therapy. An example of such an approach for patients with secondary exocrine insufficiency is the appointment of the enzyme preparation containing pancreatin.

Keywords: secondary exocrine pancreatic insufficiency, maldigestion, malabsorption, enzyme replacement therapy, pancreatin

For citation: Pakhomova I.G. Secondary exocrine pancreatic insufficiency. Features of the choice of the enzyme. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):192–199. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-192-199>.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время современный взгляд на проблему экзокринной панкреатической недостаточности у практикующего врача формируется согласно имеющимся в арсенале российским и зарубежным клиническим рекомендациям и руководящим документам, которые отражают современные представления об этиопатогенезе данного синдрома, а также диагностические и лечебные подходы [1–3]. Согласно определению, описанному в «Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы» (2018 г.), под экзокринной панкреатической недостаточностью (ЭПН) понимают нарушение функции поджелудочной железы (ПЖ), которое выражается в снижении продукции панкреатических ферментов и/или бикарбонатов [1]. При этом причины развития экзокринной недостаточности ПЖ достаточно гетерогенны. Нарушение секреции ферментов ПЖ может быть связано с абсолютным поражением органа при уменьшении объема функционирующей паренхимы, вследствие чего развивается первичная экзокринная панкреатическая недостаточность (например, при хроническом панкреатите или первичная внешнесекреторная недостаточность без панкреатита, например при муковисцидозе), так и с относительной (или вторичной) панкреатической недостаточностью. Вторичная экзокринная недостаточность обусловлена:

1. Снижением интрадуоденального уровня pH ниже 5,5 (инактивация энтерокиназы и панкреатических ферментов);
2. Моторной дисфункцией ДПК (нарушение смешивания ферментов с пищевым химусом);
3. Быстрым транзитом кишечного содержимого (снижение концентрации ферментов в результате разведения);
4. Избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке (разрушение ферментов);
5. Дефицитом желчи и энтерокиназы (нарушение активации липазы и трипсиногена).

Данные изменения приводят к синдрому мальдигестии, мальабсорбции и в конечном итоге – к проявлению трофологической недостаточности.

Вместе с тем ПЖ обладает высокими компенсаторными возможностями, а также механизмами, которые частично компенсируют недостаточное количество панкреатических ферментов. При этом клинические симптомы внешнесекреторной недостаточности ПЖ часто не проявляются до тех пор, пока уровень липазы в просвете двенадцатиперстной кишки (ДПК) не будет ниже 5–10% от уровня, определяемого после приема пищи у здоровых людей [2].

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКЗОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Хорошо известно, что секреторным органом в сложной цепи процессов пищеварения является ПЖ. Процесс пищеварения белков осуществляется протеолитическими ферментами (трипсин, химотрипсин, эластаза, карбоксипептидаза), которые продуцируются ПЖ в виде проферментов и активизируются в просвете ДПК под влиянием энтерокиназы и pH среды ДПК. Ведущая роль при этом принадлежит бикарбонатам секрета ПЖ, при недостаточной продукции которых работа основных ферментов, функционирующих в просвете тонкой кишки, становится малоэффективной. При pH 5–7 ед. кишечный фермент энтерокиназа переводит неактивный трипсиноген в активный трипсин, запуская активацию других протеолитических ферментов. Гидролиз углеводов (крахмала, гликогена) осуществляется панкреатической амилазой до дисахаридов и небольшого количества глюкозы, жиры в присутствии желчи под действием панкреатической липазы расщепляются до ди- и моноглицеридов жирных кислот и глицерина.

Важно отметить, что, наряду с прямыми эффектами панкреатического секрета (нейтрализация кислого желудочного содержимого, ферментная деполимеризация нутриентов в полостном и пристеночном кишечном пищеварении и др.), ферменты ПЖ принимают и опосредованное участие в дигестии нутриентов (мембранный гидролиз нутриентов и всасывание его продуктов, стимуляция холекинеза, влияние на скорость транзита тонкокишечного химуса, формирование и поддержание кишечного зубиоза, высвобождение дуоденальных и интестинальных регуляторных пептидов) [4].

Принципиально важным является тот факт, что действие панкреатических ферментов уменьшается по мере их продвижения от ДПК до терминальных отделов подвздошной кишки [5, 6]. При этом липаза является «лимитирующим» ферментом, и только лишь небольшое ее количество достигает тощей кишки в активной форме, необходимой для обработки химуса, в то время как протеазы, а особенно амилаза, оказываются более устойчивыми и сохраняют, соответственно, 30 и 45% своей активности в терминальных отделах тонкой кишки (табл.).

Данное обстоятельство особенно актуально у пациентов с экзокринной панкреатической недостаточностью, когда нарушение переваривания жира развивается намного раньше, чем крахмала и белка. При этом в основе снижения активности липазы лежит ее протеолиз под воздействием протеаз, и прежде всего химотрипсина. Отдельно хотелось бы подчеркнуть важность эмульгирования жиров для гидролиза последних, которое выполняют желчные кислоты.

● **Таблица.** Динамика снижения активности ферментов по ходу тонкой кишки (%)

● **Table.** Dynamics of enzyme activity decrease along the small intestine (%)

Отдел кишечника	Активность ферментов в норме			Недостаточность ферментов		
	трип-син	ами-лаза	липаза	трип-син	ами-лаза	липаза
ДПК	100	100	100	50	50	50
Тощая кишка	70	80	50	30	35	15
Подвздошная кишка	30	45	15	15	20	>10

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВТОРИЧНОЙ ЭКЗОКРИННОЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Важно отметить, что вторичная экзокринная панкреатическая недостаточность обычно проявляется стертой клинической симптоматикой, без типичной картины. При этом изменения, характерные для нарушенного процесса пищеварения, выявляются нередко лишь при лабораторном обследовании. Как правило, на первый план в данной ситуации выходит симптоматика основного заболевания.

Вместе с тем клиническая картина, обусловленная нарушением экзокринной функции ПЖ, независимо от причины, может иметь и сходные проявления, а именно: вздутие живота, избыточное газообразование, ощущение переливания и урчания в животе, неустойчивый стул [1, 7]. В более выраженных случаях – полифекалия, стеаторея, диарея и похудание. Если же имеется моторная дисфункция тонкой и толстой кишки с явлениями гипо- и атонии, гиперхлоргидрия, явления холестаза, то у таких пациентов нередко наблюдается склонность к хроническому запору.

При развитии трофологической недостаточности (в первую очередь при нарушении переваривания жира) отмечается снижение уровня жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К), липопротеидов, макронутриентов, что в дальнейшем может привести к серьезным сердечно-сосудистым и инфекционным осложнениям [8, 9].

Диагностика экзокринной панкреатической недостаточности имеет свои особенности, поскольку специфические методы дороги и труднодоступны, что создает ограничения для широкого использования в клинической практике. Метод оценки жира в кале (при употреблении липидов, не превышающих 100 г/сут), собранного в течение 72 ч, зачастую требует много времени, плохо переносится пациентами (метеоризм, усугубление стеатореи и др.). Наиболее простым способом лабораторной оценки эффективности пищеварительных процессов служит копрологическое исследование. Нарушение переваривания вследствие дефицита панкреатических ферментов сопровождается увеличением суточного количества кала, появления в нем большого количества мышечных волокон, глыбок крахмала, капель жира. При снижении внешнесекреторной функции ПЖ нарушение всасывания жиров и белков наблюдается в 90% случаев. Однако наиболее ранним клиническим про-

явлением является развитие стеатореи вследствие снижения секреции липазы. Нарушение секреции бикарбонатов ПЖ еще больше ограничивает переваривание липидов за счет инактивации липазы и нарушения образования мицелл из-за precipitation желчных кислот. Реальный дефицит углеводов возникает при снижении секреции панкреатической амилазы более чем на 95–97% [5].

Специфическим маркером оценки нарушения экзокринной функции ПЖ является оценка эластазы-1 в кале методом иммуноферментного анализа [10]. Копрологическая эластаза абсолютно специфична для ПЖ и не детектируется ни в каких других органах или тканях. В отличие от других энзимов (амилаза, химотрипсин), экскретируемых поджелудочной железой, эластаза-1 в процессе пассажа по кишечному тракту не подвергается даже минимальной деградации и выделяется в фекальные массы в неизменном, интактном состоянии. Важно отметить, что проведение эластазного теста позволяет не отменять ферментативную терапию. Результаты эластазы ниже 200 мкг на 1 г кала свидетельствуют о наличии легкой степени экзокринной панкреатической недостаточности, активность ниже 100 мкг/г – о тяжелой степени ЭПН.

Вместе с тем диагностическая точность определения эластазы-1 в кале резко снижается при ускорении пассажа, диарее, полифекалии, приводя к ложноположительным (низким уровнями эластазы) за счет разведения фермента [11]. При бактериальном гидролизе эластазы-1, который может наблюдаться при синдроме избыточного бактериального роста, диагностическая точность данного теста также снижается. Данные обстоятельства диктуют необходимость выполнения данного метода оценки фекальной эластазы в оформленных испражнениях, т. е. на фоне терапии. Важно учитывать и тот факт, что при умеренной экзокринной недостаточности поджелудочной железы чувствительность и специфичность оценки уровня фекальной эластазы может ослабевать на 30%.

Что касается инструментальных методов диагностики, в частности лучевых, то с практической точки зрения результаты лучевой диагностики (визуализации) позволяют не только подтвердить или исключить хронический панкреатит, оценить состояние гепатобилиарной системы, но и косвенно оценить вероятность наличия ЭПН.

ОСОБЕННОСТИ ВТОРИЧНОЙ (ОТНОСИТЕЛЬНОЙ) ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ НЕКОТОРЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

Относительная экзокринная панкреатическая недостаточность при патологии гепатобилиарной системы

Заболевания гепатобилиарной системы могут сопровождаться относительной панкреатической недостаточностью, что обусловлено различными причинами: дисфункцией билиарного тракта (в т. ч. и дисфункцией сфинктера Одди), билиарной обструкцией, холестатическими поражениями печени [7]. Изменение состава желчи, недостаточное ее поступление в двенадцатиперстную кишку способствует нарушению процесса эмульгирования жиров пищи, что в дальнейшем приводит к снижению активации липазы в тонкой кишке, и затруд-

няется ее действие на гидролиз триглицеридов. При недостатке желчных кислот могут нарушаться процессы всасывания жирных кислот в тонкой кишке, нарушение времени контакта пищи с кишечной стенкой (изменение перистальтики) [12, 13]. Кроме того, при патологии гепатобилиарной зоны нередко отмечается нарушение деконъюгации желчных кислот и их энтерогепатической циркуляции, что сопровождается снижением активации липазы. Данные нарушения также могут быть обусловлены синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке, который может являться одной из причин вторичной экзокринной недостаточности.

Относительная экзокринная недостаточность при синдроме избыточного бактериального роста

Практически все заболевания желудочно-кишечного тракта сопровождаются дисбиотическими нарушениями. При этом нередко наблюдается синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР), который представляет собой обсеменение проксимальных отделов тонкой кишки свыше 105 м. к. (КОЕ)/мл кишечного содержимого за счет условно патогенной микрофлоры, поступающей из верхних отделов ЖКТ, либо по причине ретроградной транслокации условно патогенной микрофлоры толстой кишки [14].

Известно, что токсины бактерий способствуют инактивации ферментов поджелудочной железы. Более того, при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке происходит преждевременная деконъюгация желчных кислот в верхних отделах тонкой кишки. Это способствует нарушению энтерогепатической циркуляции желчных кислот, что, в свою очередь, изменяет структуру желчной мицеллы, нарушает эмульгацию жиров пищи, в результате чего развивается стеаторея [15].

Относительная экзокринная панкреатическая недостаточность при гиперсекреции соляной кислоты и дуодените

Относительная недостаточность внешнесекреторной функции ПЖ может наблюдаться при эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки, сопровождающихся желудочной гиперсекрецией, что приводит к чрезмерному «закислению среды» в кишечнике (рН ниже 5,5). При этом происходит инактивация ферментов ПЖ и, как следствие, нарушение процессов переваривания и всасывания [16]. Кроме того, воспаление в ДПК (дуоденит) нередко сопровождается нарушением секреции холецистокинина и секретина, которые регулируют образование сока поджелудочной железы.

Вместе с тем процесс нарушенного пищеварения (мальдигестия) проявляется у пациентов с длительным хроническим дуоденитом, сопровождающимся и атрофическим процессом в слизистой оболочке ДПК, вторичными изменениями в ПЖ, желудке, печени и системе желчевыделения, что в конечном итоге приводит к мальдигестии и мальабсорбции, а также трофологической недостаточности [16].

Экзокринная панкреатическая недостаточность при постгастрорезекционном синдроме

После резекции желудка (как частичной, так и тотальной) уменьшается длительность контакта пищи и фер-

ментов, возникает асинхрония между поступлением нутриентов из культы желудка, желчи и панкреатических ферментов в просвет тонкой кишки, уменьшается содержание липазы в ацинарных клетках ПЖ [1, 17, 18]. Вследствие усиления перистальтики и избыточного роста микрофлоры ускоряется транзит химуса по тонкой кишке. Кроме того, нарушение экзокринной функции ПЖ после резекции желудка может быть обусловлено ее денервацией после диссекции лимфатических узлов и пересечения ветвей блуждающего нерва [19].

Таким образом, после резекции желудка создаются условия для развития как относительной, так и абсолютной панкреатической недостаточности. Основные патофизиологические механизмы развития внешнесекреторной недостаточности ПЖ после гастрэктомии представлены на *рис. 1*.

Экзокринная панкреатическая недостаточность при целиакии

Известно, что при целиакии на фоне атрофии в слизистой оболочке тонкой кишки (атрофия при целиакии носит гиперрегенераторный характер) увеличивается продукция соматостатина, что тормозит функцию холецистокининовых и секретинных клеток, нарушается секреция гормонов, стимулирующих функцию ПЖ, из проксимальных отделов тонкой кишки [20, 21].

Основные механизмы развития экзокринной недостаточности ПЖ (как первичной, так и вторичной) при целиакии представлены на *рис. 2* [22].

Важно подчеркнуть, что ЭПН при целиакии обычно имеет преходящий характер, выраженность ее уменьшается после восстановления пораженной слизистой оболочки тонкой кишки [23]. У небольшой части пациентов нарушение экзокринной функции ПЖ сохраняется, несмотря на соблюдение безглютеновой диеты в течение 2 мес. [24]. Экзокринная недостаточность ПЖ может быть одной из причин более тяжелого течения и рецидивирования целиакии или неэффективности безглютеновой диеты.

Относительная экзокринная недостаточность ПЖ при синдроме раздраженного кишечника (СРК)

Известно, что СРК обусловлен дисмоторными нарушениями и изменением транзита по кишечнику, что может служить одной из причин нарушения переваривания и абсорбции жира [1, 25].

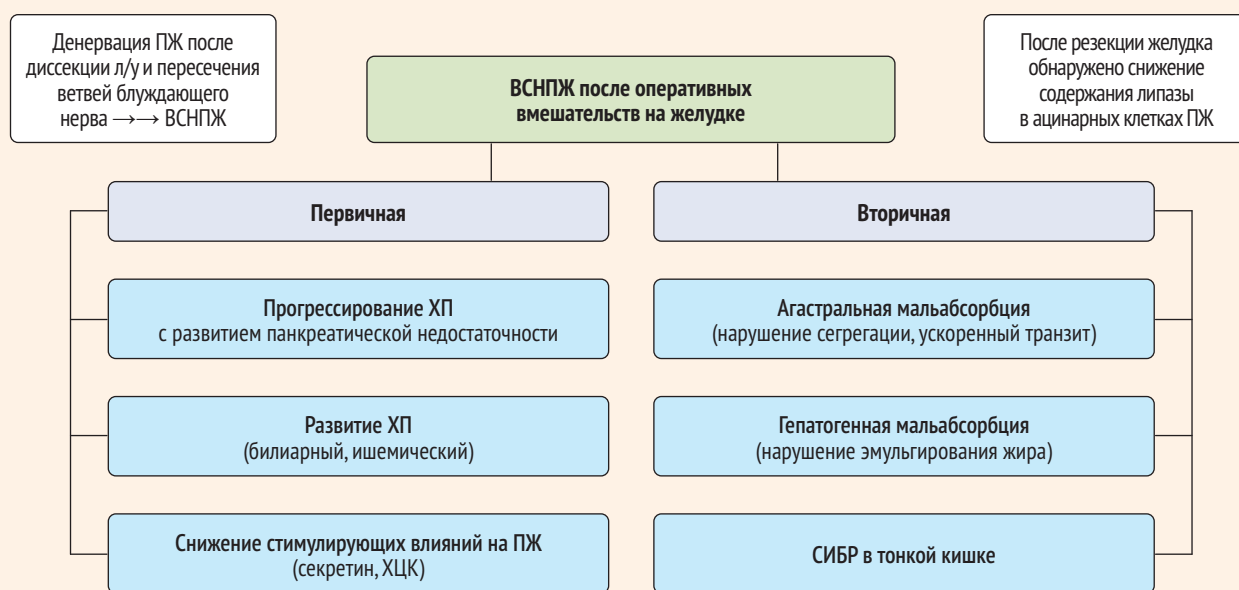
Вместе с тем в клинической практике встречаются ситуации, когда СРК может быть ошибочно диагностирован при субклинической экзокринной панкреатической недостаточности [26]. Так, в одной из работ зарубежных авторов при СРК с диарейным вариантом у 19 (6,1%) пациентов выявлено снижение активности копрологической эластазы менее 100 мкг/г [27].

ЛЕЧЕНИЕ ВТОРИЧНОЙ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Коррекции экзокринной панкреатической недостаточности направлена на купирование синдрома мальдигестии и/или мальабсорбции, а также на поддержание адекватного трофологического статуса [2].

● **Рисунок 1.** Basic pathophysiological mechanisms of the development of exocrine pancreatic insufficiency following gastrectomy

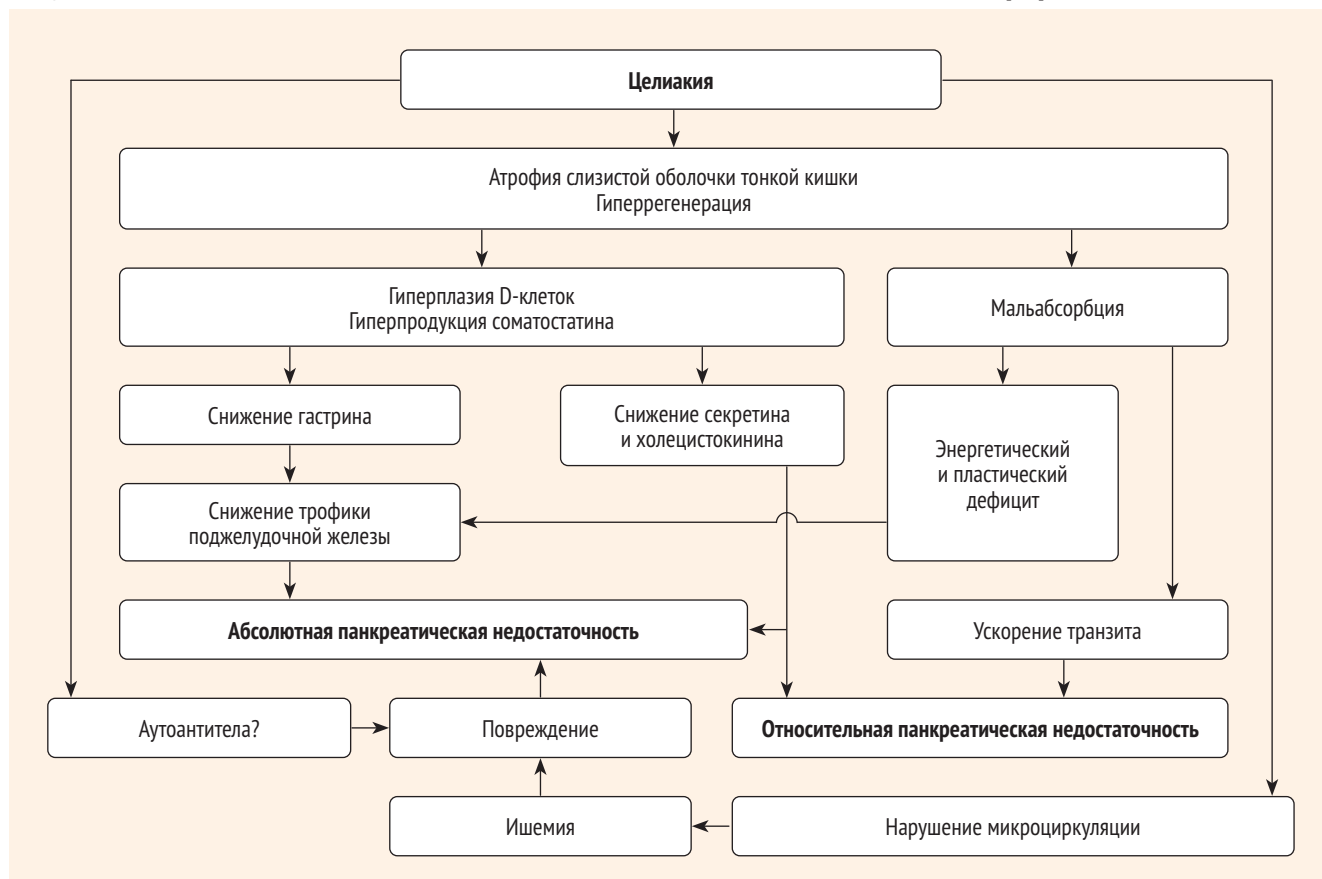
● **Figure 1.** Основные патофизиологические механизмы развития внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы после гастрэктомии



Примечание. ВСПНЖ – внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы; ПЖ – поджелудочная железа; ХП – хронический панкреатит; ХЦК – холецистокинин; СИБР – синдром избыточного бактериального роста.

● **Рисунок 2.** Механизмы развития экзокринной панкреатической недостаточности при целиакии [22]

● **Figure 2.** Mechanisms of the development of exocrine pancreatic insufficiency in celiac disease [22]



Терапия проводится по нескольким направлениям:

- лечение основного заболевания, являющегося причиной развития вторичной экзокринной недостаточности
- отказ от употребления алкоголя
- соблюдение диеты с частым приемом пищи в небольших количествах
- отдельно хотелось подчеркнуть тот факт, что рекомендации по диете с ограничением жиров при ЭПН пересмотрены. Пациентам не рекомендуют ограничивать употребление жиров (примерно 30% калорийности пищи нужно обеспечивать за счет жиров), что позволяет увеличить общую энергетическую емкость пищи и восстановить поступление жирорастворимых витаминов.

Несмотря на тот факт, что достаточно часто вторичная экзокринная недостаточность может протекать субклинически, особенно на начальных этапах, в комплексную терапию необходимо включать ферментные препараты (ФП). У пациентов с подозрением на экзокринную панкреатическую недостаточность по клиническим проявлениям возможно применение эмпирической заместительной ферментотерапии.

Для проведения заместительной терапии ферментами (ЗФТ) при выраженной экзокринной недостаточности ПЖ, независимо от ее происхождения, выбор ФП обусловлен как количеством липазы, содержащейся в препарате, так и лекарственной формой (мини-микросферы, микротаблетки, микропеллеты). Эффективность заместительной терапии ферментами (ЗФТ) зависит от содержания ферментов, размеров частиц препарата, способности энтеросолюбивой оболочки растворяться при достижении нейтральных значений pH и других факторов. Для коррекции проявлений ЭПН рекомендуется индивидуальный подбор эффективной дозы ФП, при этом начальная доза составляет 25–40 тыс. ед. липазы с каждым приемом пищи с последующим ее титрованием [1–3]. Важно принимать ФП во время или сразу после приема пищи, когда переваривание жира более эффективно.

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке имеется множество ферментных препаратов, отличающихся комбинацией компонентов и их активностью, способом производства и формой выпуска. Показателями того, что доза пищеварительных ферментов является адекватной, служат: увеличение массы тела, нормализация стула (менее 3 раз в день, нормальной консистенции), уменьшение или купирование вздутия живота.

Наиболее часто в практике врача используются панкреатические энзимы. Их основным компонентом является экстракт поджелудочной железы – панкреатин, содержащий протеазы, липазу и амилазу. Данные полиферментные препараты считаются наиболее универсальными и не влияют на функции желудка, печени, моторику билиарного тракта и кишечника. Вместе с тем они обеспечивают достаточное поступление ферментов и способствуют купированию таких клинических признаков, как тошнота, вздутие и урчание живота, уменьшение или исчезновению жирного блеска в стуле, снижение количества кусочков непереваренной пищи в кале.

При назначении ФП необходимо учитывать и выраженность внешнесекреторной недостаточности, поскольку

ку при относительно незначительном снижении выработки эндогенной липазы и отсутствии выраженной диареи прием ферментного препарата в чрезмерно высоких дозах по липазе может привести к запору. При относительной панкреатической недостаточности нередко имеет место легкая или средняя степень ее выраженности, что позволяет назначать пациентам меньшие дозировки ФП. Длительность применения ЗФТ определяется индивидуальной клинической ситуацией.

На российском фармацевтическом рынке панкреатические ферменты присутствуют в двух наиболее часто применяемых формах выпуска: таблетки и капсулы, которые с учетом эквивалентных доз панкреатина могут оказывать влияние на эффективность лечения внешнесекреторной недостаточности ПЖ. В этой связи хотелось обратить внимание на ФП, который уже много лет имеет заслуженную клиническую репутацию, – Мезим® Про (ранее – Мезим® форте 10000). Кислотоустойчивая оболочка таблетки Мезим® Про не растворяется под действием соляной кислоты в желудке и тем самым предохраняет содержащиеся в препарате энзимы от инактивации. Растворение оболочки и высвобождение ферментов происходят при значениях pH, близких к нейтральным, что имеет место в проксимальных отделах двенадцатиперстной кишки.

Опыт российских коллег показывает, что применение Мезим® форте 10000 (Мезим® Про) по клинической эффективности в коррекции легкой и умеренной степени выраженности экзокринной недостаточности ПЖ не уступает препаратам капсулированного панкреатина [28]. Так, согласно результатам клинического исследования, Мезим® форте 10000 обеспечивает сравнимую с капсулированным микрогранулированным панкреатином в аналогичной дозировке компенсацию умеренной внешнесекреторной недостаточности функции ПЖ. На фоне терапии препаратом Мезим® форте 10000 осложнения в виде запоров регистрировались значительно реже, чем при аналогичной терапии капсулированным микрогранулированным панкреатином ($p < 0,05$).

В работе украинских авторов, в которой оценивалась эффективность и безопасность препарата Мезим® форте 10000 у пожилых больных ($n = 56$) в возрасте $74 \pm 3,7$ года, находящихся на лечении по поводу ИБС в сочетании с хроническим панкреатитом (ХП) [29], показано, что почти у 69,6% пациентов исчез метеоризм, у 21,4% отмечены незначительные проявления вздутия живота, метеоризм средней степени выраженности сохранился только у 8,9% пациентов. При этом было отмечено, что ни один пациент не прекратил лечения из-за плохой переносимости препарата. Клинические данные были подтверждены нормализацией показателей копрограммы. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод, что Мезим® форте 10000 можно рекомендовать как высокоэффективный и безопасный препарат для полноценной коррекции синдрома мальдигестии/мальабсорбции, в т. ч. и пожилым пациентам.

Причины неэффективности заместительной терапии ферментами могут быть связаны как с неточной диагностикой заболевания, так и с неадекватной терапией

(недостаточно правильно подобранной дозированной ФП) [30]. Пациентам с вторичной экзокринной недостаточностью необходимо назначение комплексного лечения, и в первую очередь основного заболевания. Кроме того, пациенты могут неверно соблюдать назначенную схему лечения: снижать кратность приема или принимать фермент в неправильное время (до или после еды). Необходимо учитывать наличие гиперхлоргидрии, воспалительных изменений желудка и ДПК, что приводит к несвоевременному высвобождению ферментов из лекарственной формы с их частичной инактивацией и требует, исходя из индивидуальной ситуации, назначения секретолитиков (ингибиторов протонной помпы). Действие ферментов нарушается при расстройствах моторики кишечника, что требует дополнительной коррекции дискинетических нарушений и применения про- или нормокинетиков. Особенно важно подчеркнуть необходимость, с учетом билиопанкреатогенного генеза нарушений пищеварения, назначения пациентам препаратов урсодезоксихолиевой кислоты, которая способствует уменьшению в желчи количества микролитов, вызывающих дискинезию сфинктера Одди и стенозирующий

папиллит, приводит к редукции рефлюкс-гастрита, а также стимулирует внешнесекреторную функцию ПЖ.

Побочные эффекты на фоне приема ферментных препаратов могут быть связаны с аллергическими реакциями, реже – с диареей. Длительное применение в высоких дозах в редких случаях может провоцировать развитие гиперурикозурии, повышение уровня мочевой кислоты в плазме крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основным методом коррекции ЭПН является заместительная терапия ферментами. При вторичной экзокринной недостаточности поджелудочной железы ферментные препараты входят в комплексное лечение основного заболевания. Выбор ферментного препарата, его форма, дозировка и продолжительность курса определяются с учетом этиопатогенеза развития нарушений пищеварения, а также индивидуальных особенностей пациента. 

Поступила / Received 02.07.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.07.2021

Принята в печать / Accepted 15.07.2021

Список литературы

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., Алексеев С.А., Белобородова Е.В., Кучерявый Ю.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(2):72–100. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/232/205>.
- Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., Besselink M., Mayerle J., Lerch M.M. et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017;5(2):153–199. <https://doi.org/10.1177/2050640616684695>.
- Хатьков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А., Абдулхаков С.Р., Алексеев С.А. и соавт. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: заместительная ферментная терапия. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):80–87. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789880-87>.
- Коротко Г.Ф. *Секрция поджелудочной железы*. М.: Триада-Х; 2002. 224 с.
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А. *Болезни поджелудочной железы*. М.: Медицина, Шико; 2008. 976 с.
- Bornman P.C., Botha J.F., Ramos J.M., Smith M.D., Van der Merwe S., Watermeyer G.A., Ziady C.C. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *S Afr Med J*. 2010;100(12 Pt 2):845–860. <https://doi.org/10.7196/samj.4530>.
- Pareja E., Artigues E., Aparisi L., Fabra R., Martinez V., Trullenque R. Exocrine pancreatic changes following acute attack of biliary pancreatitis. *Pancreatol*. 2002;2(5):478–483. <https://doi.org/10.1159/000064715>.
- Forsmark C.E. Chronic pancreatitis and malabsorption. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(7):1355–1357. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15233678/>.
- Dominguez-Munoz J. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Reports*. 2007;9(2):116–122. <https://doi.org/10.1007/s11894-007-0005-4>.
- Walkowiak J., Herzig K.H., Strzykala K., Przyslawski J., Krawczynski M. Fecal elastase-1 is superior to fecal chymotrypsin in the assessment of pancreatic involvement in cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2002;110(1 Pt 1):e7. <https://doi.org/10.1542/peds.110.1.e7>.
- Hardt P.D., Hauenschild A., Nalop J., Marzeion A.M., Porsch-Ozcurumez M., Luley C. et al. The commercially available ELISA for pancreatic elastase 1 based on polyclonal antibodies does measure an as yet unknown antigen different from purified elastase 1. Binding studies and clinical use in patients with exocrine pancreatic insufficiency. *Z Gastroenterol*. 2003;41(9):903–906. <https://doi.org/10.1055/s-2003-41832>.
- Максимов В.А., Чернышев А.Л., Тарасов К.М., Неронов В.А. *Билиарная недостаточность. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение*. М.: Адамант; 2008. 232 с.
- Агафонова Н.А. Патология билиарного тракта как причина внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и развития билиар-
- ного панкреатита. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2012;(2):26–30. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22472099>.
- Бордин Д.С., Осипенко Ю.В., Винокурова Л.В., Дубцова Е.А. Влияние избыточного бактериального роста в тонкой кишке на течение хронического панкреатита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;(7):43–47. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21601781>.
- Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Синдром избыточного бактериального роста. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010;20(5):63–68. Режим доступа: https://rumedo.ru/uploads/sites/2016/pdf/Kucheriavy_2010.pdf.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Кочетов С.А., Павлеева Е.Е. Дифференцированная ферментная терапия синдрома диспепсии. *Фарматека*. 2013;255(2):28–35. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/8716>.
- Keller J., Layer P. Pancreatic Enzyme Supplementation Therapy. *Curr Treatment Options Gastroenterol*. 2003;6(5):369–374. <https://doi.org/10.1007/s11938-003-0039-0>.
- Buchler M., Malfetheriner P., Glasbrenner B., Beger H.G. Rat exocrine pancreas following total gastrectomy. *Int J Pancreatol*. 1986;1(5–6):389–398. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2445872/>.
- Friess H., Böhm J., Müller M.W., Glasbrenner B., Riepl R.L., Malfetheriner P., Buchler M.W. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(2):341–347. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8607504/>.
- Pezzilli R. Exocrine Pancreas Involvement in Celiac Disease: A Review. *Recent Patents Inflamm Allergy Drug Discovery*. 2014;8(3):167–172. <https://doi.org/10.2174/1872213x08666141122210738>.
- Carroccio A., Iacono G., Montalto G., Cavataio F., Lorello D., Soresi M. et al. Pancreatic insufficiency in celiac disease is not dependent on nutritional status. *Dig Dis Sci*. 1994;39(10):2235–2242. <https://doi.org/10.1007/BF02090377>.
- Sadr-Azodi O., Sanders D.S., Murray J.A., Ludvigsson J.F. Patients with celiac disease have an increased risk for pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(10):1136–1142.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.06.023>.
- Carroccio A., Iacono G., Montalto G., Cavataio F., Di Marco C., Balsamo V., Notarbartolo A. Exocrine pancreatic function in children with coeliac disease before and after a gluten free diet. *Gut*. 1991;32(7):796–799. <https://doi.org/10.1136/gut.32.7.796>.
- Walkowiak J., Herzig K.H. Fecal elastase-1 is decreased in villous atrophy regardless of the underlying disease. *Eur J Clin Invest*. 2001;31(5):425–430. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2001.00822.x>.
- Leeds J.S., Hopper A.D., Sidhu R., Simmonette A., Azadbakht N., Hoggard N. et al. Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(5):433–438. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.09.032>.

26. Thiruvengadam R., DiMaggio E.P. Inactivation of human lipase by proteases. *Am J Physiol.* 1988;255(4 Pt 1):G476–481. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1988.255.4.G476>.
27. Money M.E., Hofmann A.F., Hagey L.R., Walkowiak J., Talley N.J. Treatment of irritable bowel syndrome-diarrhea with pancreatic lipase or colesvelam and association with steatorrhea. *Pancreas.* 2009;38(2):232–233. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31817c1b36>.
28. Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2009;(3):3–8. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13034328>.
29. Козачок Н.Н., Селюк М.Н., Бычкова С.А. Особенности лечения хронического панкреатита у лиц пожилого возраста. *Новости медицины и фармации.* 2007;(13):219. Режим доступа: <https://www.mif-ua.com/archive/article/1003>.
30. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Трудности и ошибки в тактике ведения больных хроническим панкреатитом. *Терапевтический архив.* 2013;2(85):65–72. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18884171>.

References

1. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Okhlobystin A.V., Alekseyenko S.A., Beloborodova Ye.V., Kucheryavy Yu.A. et al. Diagnostics and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(2):72–100. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/232/205>.
2. Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., Besselink M., Mayerle J., Lerch M.M. et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017;5(2):153–199. <https://doi.org/10.1177/2050640616684695>.
3. Khatkov I.E., Maev I.V., Bordin D.S., Kucheryavyi Yu.A., Abdulkhakov S.R., Alekseenko S.A. et al. The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Enzyme replacement therapy. *Terapevticheskii Arkhiv = Therapeutic archive.* 2017;89(8):80–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789880-87>.
4. Korotko G.F. Pancreatic secretion. Moscow: Triada-X; 2002. 224 p. (In Russ.).
5. Maev I.V., Kucheryavyi Yu.A. *Pancreatic diseases.* Moscow: Medicine, Shiko; 2008. 976 p. (In Russ.).
6. Bornman P.C., Botha J.F., Ramos J.M., Smith M.D., Van der Merwe S., Watermeyer G.A., Ziyadi C.C. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *S Afr Med J.* 2010;100(12 Pt 2):845–860. <https://doi.org/10.7196/samj.4530>.
7. Pareja E., Artigues E., Aparisi L., Fabra R., Martinez V., Trullenque R. Exocrine pancreatic changes following acute attack of biliary pancreatitis. *Pancreatol.* 2002;2(5):478–483. <https://doi.org/10.1159/000064715>.
8. Forsmark C.E. Chronic pancreatitis and malabsorption. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(7):1355–1357. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15233678/>.
9. Dominguez-Munoz J. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Reports.* 2007;9(2):116–122. <https://doi.org/10.1007/s11894-007-0005-4>.
10. Walkowiak J., Herzig K.H., Strzykala K., Przyslawski J., Krawczynski M. Fecal elastase-1 is superior to fecal chymotrypsin in the assessment of pancreatic involvement in cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2002;110(1 Pt 1):e7. <https://doi.org/10.1542/peds.110.1.e7>.
11. Hardt P.D., Hauenschild A., Nalop J., Marzeion A.M., Porsch-Ozcurumez M., Luley C. et al. The commercially available ELISA for pancreatic elastase 1 based on polyclonal antibodies does measure an as yet unknown antigen different from purified elastase 1. Binding studies and clinical use in patients with exocrine pancreatic insufficiency. *Z Gastroenterol.* 2003;41(9):903–906. <https://doi.org/10.1055/s-2003-41832>.
12. Maksimov V.A., Chernyshev A.L., Tarasov K.M., Neronov V.A. *Biliary insufficiency. Etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment.* Moscow: Adamant; 2008. 232 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/record/01004178466>.
13. Agafonova N.A. Pathology of the biliary tract as a cause of exocrine pancreatic insufficiency and the development of biliary pancreatitis. *Gastroenterologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum = Consilium Medicum. Gastroenterology.* 2012;(2):26–30. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22472099>.
14. Bordin D.S., Osipenko Yu.V., Vinokurova L.V., Dubtsova E.A. Small intestine bacterial overgrowth impact in chronic pancreatitis. *Eksperiment'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2012;(7):43–47. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21601781>.
15. Kucheryavy Yu.A., Oganeyan T.S. Bacterial overgrowth syndrome. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2010;20(5):63–68. (In Russ.) Available at: https://rumedo.ru/uploads/sites/2016/pdf/Kucheriavy_2010.pdf.
16. Maev I.V., Samsonov A.A., Kochetov S.A., Pavleyeva E.E. Differentiated Enzyme Therapy Of Dyspepsia Syndrome. *Farmateka.* 2013;255(2):28–35. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/8716>.
17. Keller J., Luyer P. Pancreatic Enzyme Supplementation Therapy. *Curr Treatment Options Gastroenterol.* 2003;6(5):369–374. <https://doi.org/10.1007/s11938-003-0039-0>.
18. Buchler M., Malfertheiner P., Glasbrenner B., Beger H.G. Rat exocrine pancreas following total gastrectomy. *Int J Pancreatol.* 1986;1(5–6):389–398. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2445872/>.
19. Friess H., Böhm J., Müller M.W., Glasbrenner B., Riepl R.L., Malfertheiner P., Büchler M.W. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(2):341–347. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8607504/>.
20. Pezzilli R. Exocrine Pancreas Involvement in Celiac Disease: A Review. *Recent Patents Inflamm Allergy Drug Discovery.* 2014;8(3):167–172. <https://doi.org/10.2174/1872213x08666141122210738>.
21. Carroccio A., Iacono G., Montalto G., Cavataio F., Lello M., Soresi M. et al. Pancreatic insufficiency in celiac disease is not dependent on nutritional status. *Dig Dis Sci.* 1994;39(10):2235–2242. <https://doi.org/10.1007/BF02090377>.
22. Sadr-Azodi O., Sanders D.S., Murray J.A., Ludvigsson J.F. Patients with celiac disease have an increased risk for pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(10):1136–1142.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.06.023>.
23. Carroccio A., Iacono G., Montalto G., Cavataio F., Di Marco C., Balsamo V., Notarbartolo A. Exocrine pancreatic function in children with coeliac disease before and after a gluten free diet. *Gut.* 1991;32(7):796–799. <https://doi.org/10.1136/gut.32.7.796>.
24. Walkowiak J., Herzig K.H. Fecal elastase-1 is decreased in villous atrophy regardless of the underlying disease. *Eur J Clin Invest.* 2001;31(5):425–430. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2001.00822.x>.
25. Leeds J.S., Hopper A.D., Sidhu R., Simonnette A., Azadbakht N., Hoggard N. et al. Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(5):433–438. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.09.032>.
26. Thiruvengadam R., DiMaggio E.P. Inactivation of human lipase by proteases. *Am J Physiol.* 1988;255(4 Pt 1):G476–481. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1988.255.4.G476>.
27. Money M.E., Hofmann A.F., Hagey L.R., Walkowiak J., Talley N.J. Treatment of irritable bowel syndrome-diarrhea with pancreatic lipase or colesvelam and association with steatorrhea. *Pancreas.* 2009;38(2):232–233. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31817c1b36>.
28. Ivashkin V.T., Shifrin O.S. The role of enzyme preparations in treatment of patients with painful form of chronic pancreatitis. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii = Clinical Perspectives in Gastroenterology, hepatology.* 2009;(3):3–8. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13034328>.
29. Kozachok N.N., Selyuk M.N., Bychkova S.A. Kozachok N.N., Selyuk M.N., Bychkova S.A. Treatment characteristics of chronic pancreatitis in the elderly. *Novosti meditsiny i farmatsii = News of Medicine and Pharmacy.* 2007;(13):219. (In Russ.) Available at: <https://www.mif-ua.com/archive/article/1003>.
30. Maev I.V., Kucheryavyi Yu.A., Samsonov A.A., Andreev D.N. Difficulties and errors in the management tactics of patients with chronic pancreatitis. *Terapevticheskii Arkhiv = Therapeutic Archive.* 2013;2(85):65–72. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18884171>.

Информация об авторе:

Пахомова Инна Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, доцент кафедры пропедевтики и сестринского дела, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; pakhomova-inna@yandex.ru

Information about the author:

Inna G. Pakhomova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Internal Medicine, Associate Professor of Department of Propaedeutics and Nursing Care, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; pakhomova-inna@yandex.ru