

# Хронический панкреатит и упорная стеаторея: какова адекватная доза ферментных препаратов?

J. E. Domínguez-Muñoz

Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain (Сантьяго-де-Компостела, Испания)

Статья опубликована в журнале *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. — 2011. — Vol. 9. — P. 541–546.

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

**хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, заместительная терапия ферментами поджелудочной железы, минимикросферические препараты с энтеросолюбивой оболочкой, дозы ферментных препаратов**

## Клинический сценарий

Пациент обратился к врачу общей практики с диагнозом хронического панкреатита (ХП) с анамнезом более одного года. Он не болел серьезными заболеваниями ранее, у него нет аллергии, у него не было хирургических вмешательств. Пациент сообщил о ежедневном потреблении алкоголя в количестве около 80 г (в пересчете на чистый этанол) на протяжении более 30 лет и курении более 20 сигарет в день. Уменьшение диареи наступало в основном при изменении пищевых привычек, отказе от алкоголя и применении антидиарейных средств по необходимости.

Наследственный анамнез в отношении злокачественных новообразований и болезней органов пищеварения не отягощен.

На момент обращения он прекратил прием каких-либо медицинских препаратов. У пациента 4–5 актов дефекации в день с несформированным стулом, иногда жидким, пузырящимся, чаще всего светло-коричневого цвета, с неприятным запахом. Иногда возможны императивные позывы к дефекации ночью. Другие симптомы, такие как боли и спазмы, а также кровянистый стул, отсутствовали. Пациент также сообщил об ощущении дискомфорта и периодических болях в эпигастрии, иногда иррадирующих в поясницу, с частотой в среднем 1–2 эпизода в месяц с продолжительными бессимптомными периодами. Облегчение боли наступало после разового применения неопиоидного анальгетика, за медицинской помощью не обращался. Кроме этого, пациент заметил потерю массы тела на 4 кг несмотря на достаточное потребление пищи. Он продолжал употреблять 20–30 г этанола в сутки и не бросил курить.

При объективном исследовании наиболее значимым симптомом была от слабой до умеренной болезненность в эпигастриальной области при глубокой пальпации. Пациент астеничен, индекс массы тела (ИМТ) — 18,9 кг/м<sup>2</sup>. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выявило гемангиому печени 18×14 мм, неоднородную структуру поджелудочной железы (ПЖ) с мелкими кальцификатами и неравномерным расширением главного протока. Показатели общего анализа крови, электролитов

в сыворотке крови, глюкозы, биохимии печени, мочевины, креатинина и триглицеридов крови были в норме. Активность амилазы в сыворотке крови составила 121 Ед/л (при верхнем показателе нормы 110 Ед/л), липазы — 120 Ед/л (при верхнем показателе нормы 57 Ед/л), а содержание альбумина — 3,3 г/дл (при норме >3,5 г/дл). Холестерин в сыворотке крови был на уровне нижнего предела нормы.

Вы порекомендовали проверить показатель фекальной эластазы-1, который составил 32 мкг (при нижнем пределе нормы 200 мкг) и выполнить эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндоУЗИ), которое позволяет получить заключение о ХП при выявлении трех основных критериев или шести менее значимых критериев этого заболевания по шкале Rosemont. Вы поставили диагноз ХП и заподозрили внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы (ВНПЖ).

Нужно ли подтверждать наличие ВНПЖ с помощью дополнительных тестов? Если да, то какие тесты следует применять? Как лечить такого пациента? Какова цель терапии? Какова правильная доза ферментного препарата, и к каким конечным результатам терапии нужно стремиться?

## Стратегии лечения

Терапия ВНПЖ основывается на пероральном применении ферментных препаратов. Кроме того, важное значение имеет диета, что на сегодняшний день, возможно, подлежит пересмотру. Целью терапии ферментными препаратами является доставка достаточного количества активной липазы в нужное место, т. е. в двенадцатиперстную кишку и проксимальные отделы тонкой кишки, в нужное время, т. е. параллельно с эвакуацией химуса из желудка.

Первым классическим подходом к лечению пациентов с ВНПЖ является запрещение потребления жира для уменьшения стеатореи. В этом контексте основной рекомендацией является диета с содержанием менее 20 г жира в сутки. Тем не менее, запрещение потребления жира приводит к недостаточному потреблению жирорастворимых витаминов, которые, вдобавок ко всему, плохо усваиваются у пациентов с ВНПЖ. Более того, исследования пассажа ферментов (как эндогенных, так и экзогенных) по тонкой кишке показали, что активность ферментов

в большей мере сохраняется в присутствии соответствующего субстрата, поэтому для сохранения активности липазы во время пассажа по кишечнику необходимо наличие пищевых триглицеридов. Действительно, на экспериментальной модели ВНПЖ у собак было продемонстрировано, что расщепление и абсорбция жира выше при приеме ферментов в случае диеты с высоким содержанием жиров по сравнению с диетой с их низким содержанием (коэффициент абсорбции жира с 4% при низкожировой диете повышается до 20% при высокожировой диете в условиях приема того же количества ферментов ПЖ). Следовательно, исключение жиров из рациона обычно не является правильным при лечении пациентов с ВНПЖ.

Лечение ВНПЖ четко разработано для пациентов с симптоматической стеатореей (т. е. со стеатореей, сопровождающейся симптомами — диареей и/или потерей массы тела) или стеатореей более чем 15 г/сут, в то время как лечение асимптоматических пациентов с менее выраженной стеатореей (от 7,5 до 15 г/сут) все еще находится в процессе обсуждения.

Ферментная заместительная терапия должна соответствовать, насколько только это возможно, постпрандиальной физиологической секреции ферментов ПЖ в отношении профиля (по времени) и количества (активности) ферментов. Ни один из серийно производимых ферментных препаратов не может обеспечить доставку более 360 000 IU активной липазы в дуоденальный просвет так, как может это обеспечить ПЖ постпрандиально в физиологических условиях. Несмотря на это, возможно, благодаря действию желудочной липазы и остаточной секреции ПЖ при ВНПЖ расщепление и абсорбция жира значительно улучшается и даже может нормализоваться у пациентов с помощью заместительной терапии. Для предупреждения стеатореи у таких пациентов ферментные препараты должны быть способны доставить как минимум 30 000 IU активной липазы в двенадцатиперстную кишку вместе с химусом. Достижение этой цели может быть усложнено такими факторами, как инактивация ферментов кислотой в желудке, асинхронизм эвакуации химуса и ферментных препаратов из желудка, а также инактивация липазы протеазами. Всех этих проблем легко избежать путем применения покрытых энтеросолюбильной оболочкой ферментных препаратов в форме минимикросфер. В отличие от ферментных препаратов без оболочки эффективность ферментов в энтеросолюбильной оболочке в форме минимикросфер для лечения ВНПЖ была доказана тщательно разработанными рандомизированными двойными слепыми плацебо-контролируемыми исследованиями с участием соответствующего количества пациентов с ХП. В этих исследованиях коэффициент абсорбции жира (КАЖ) улучшился до 32–37% у пациентов, получавших ферментную заместительную терапию, по сравнению с 8–12% у получавших плацебо, и разница была достоверной. Опубликованы аналогичные данные у пациентов с вторичной ВНПЖ при других заболеваниях (кроме ХП), в основном при муковисцидозе и после хирургического вмешательства на органах пищеварения или ПЖ. Первые препараты ферментов ПЖ в форме таблеток или порошка в капсулах не были защищены от инактивации липазы кислотой в желудке, и всего 8% от принятой липазы сохраняли активность в тонкой кишке. Поэтому нужно было от 5 до 10 раз принимать препарат перорально для получения необходимой для пищеварения в просвете тонкой кишки активности липазы. Клиническое применение таких препаратов ранее

было возможным, потому что ферментные препараты до принятия в 1938 г. Федерального акта о продуктах питания, лекарственных средствах и косметике в США продавались без каких-либо требований по проведению тестов относительно безопасности и эффективности. Ссылаясь на соображения о значительной разнице в биологической ценности ферментных препаратов и о случаях недостаточной дозировки и передозировки, Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) объявило в 2004 г. о Новых требованиях к подаче заявок о регистрации лекарственных средств для препаратов для лечения ВНПЖ. На рынке США в настоящее время есть несколько ферментных препаратов, одобренных FDA. Это препараты в энтеросолюбильной оболочке, и все они производятся из свиного панкреатина. После одобрения препаратов и их лекарственной формы некоторые производители получили возможность модифицировать свои препараты относительно дополнительных компонентов, улучшения упаковки и стабильности для соответствующей доставки ферментов ПЖ.

### Как следует применять ферментные препараты?

Так как экзогенные (т. е. принимаемые *per os*) ферментные препараты должны действовать на потребленную пищу, а эвакуация ферментного препарата из желудка должна происходить параллельно с химусом для оптимизации переваривания и последующего всасывания, общепринято, что ферменты следует принимать во время основных и промежуточных приемов пищи. Влияние схемы приема на эффективность пероральных ферментов ПЖ при лечении ВНПЖ было изучено в проспективном рандомизированном открытом сравнительном перекрестном исследовании с применением трех подходов. Это исследование подтвердило, что эффективность ферментной заместительной терапии выше при приеме во время еды, чем при приеме непосредственно до или после еды. Доля пациентов, у которых нормализовалось расщепление жиров, составила 63, 54 и 50% в этих трех разных схемах приема соответственно.

### Какова цель терапии?

Кроме симптомов, существенным проявлением ВНПЖ является недостаточность питания. Низкий уровень в крови питательных веществ, жирорастворимых витаминов, липопротеинов у таких пациентов приводит к высокому риску вторичных заболеваний вследствие осложнений, связанных с недостаточностью питания и сердечно-сосудистыми проявлениями. На этом основании целью ферментной заместительной терапии является не только предотвращение диареи и потери массы тела, как это принято считать, но и обеспечение нормального трофологического статуса.

### Какая доза ферментных препаратов является правильной?

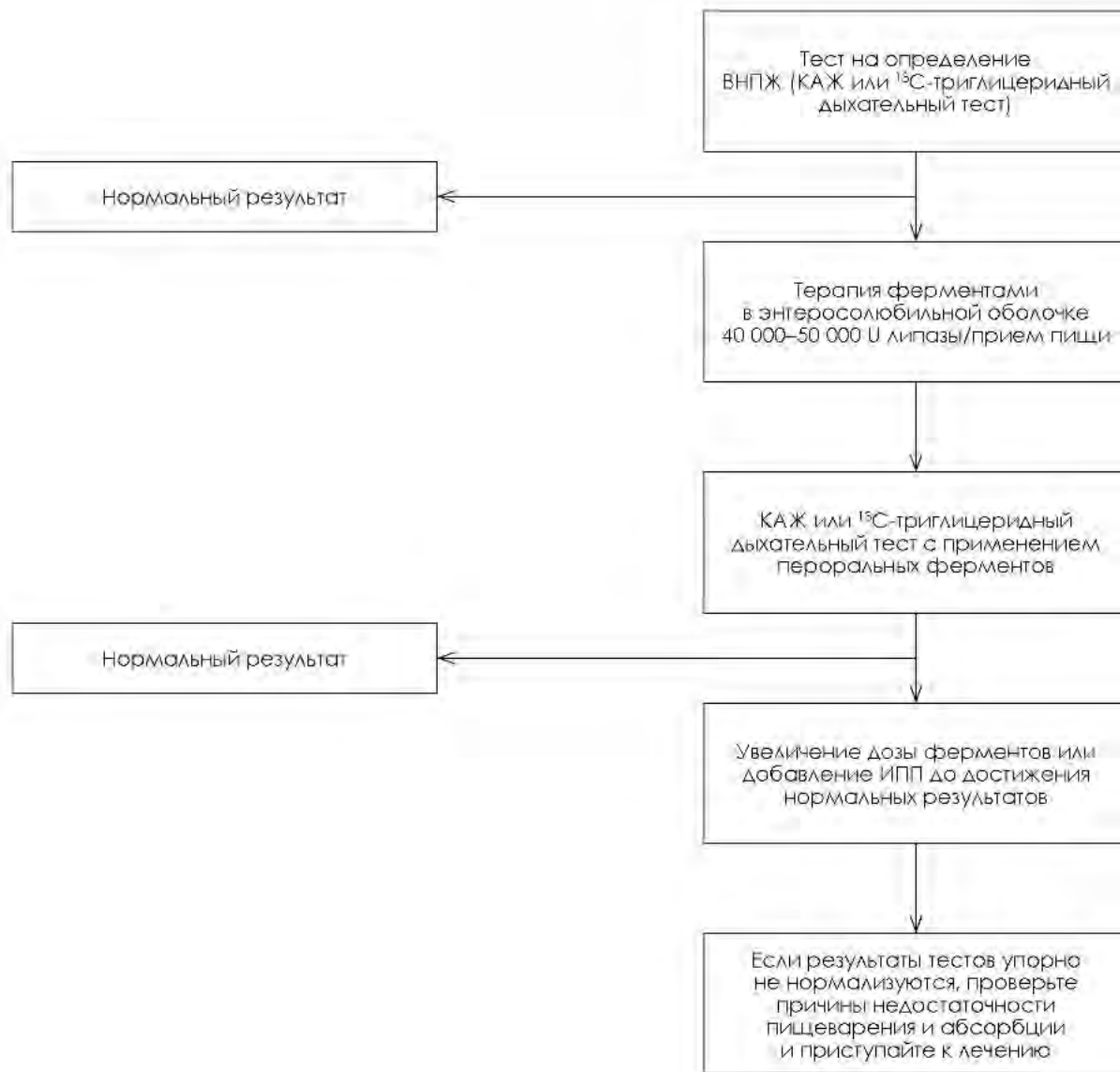
Ферментные препараты должны приниматься в дозе, способной улучшить пищеварение настолько, насколько только возможно. С теоретической точки зрения подбор дозировки должен основываться на следующих позициях: (1) уменьшение или исчезновение симптомов ВНПЖ (предотвращение диареи и потери массы тела); (2) антропометрические показатели пациента; (3) объем потребляемой пищи; (4) содержание жира в кале; (5) трофологический статус пациента. К сожалению, научное обоснование этого вопроса отсутствует, хотя некоторые данные исследований могут помочь нам принять решение в клинической практике.



Недавно в проспективном исследовании мы продемонстрировали, что исчезновение или уменьшение симптомов ВНПЖ у пациентов не ассоциируется с нормализацией нутритивных показателей у 67% пациентов. Поэтому доза ферментных препаратов не может быть правильно подобрана на основании только динамики клинических проявлений, связанных с недостаточностью пищеварения. Это важно, так как недавнее исследование, проведенное в США, показало, что ферментная заместительная терапия применяется у 70% пациентов с ХП, но в основном у пациентов с клиническими проявлениями (боль и/или ВНПЖ).

На основании концепции о том, что терапия энзимами должна нормализовать пищеварение, как объек-

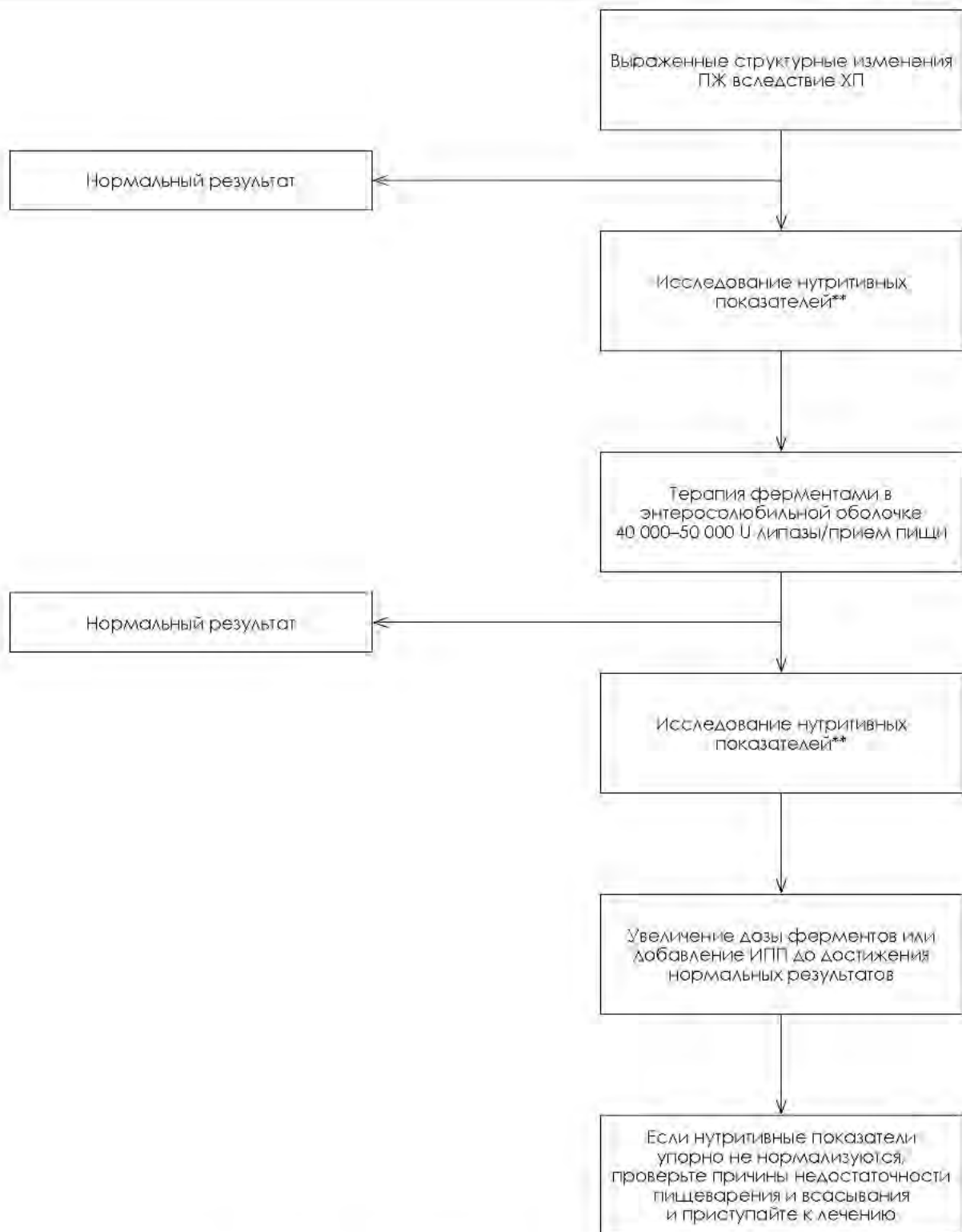
тивный конечный результат необходимо использовать КАЖ. С этой целью может быть также использован <sup>13</sup>С-триглицеридный дыхательный тест как альтернатива КАЖ в странах, где определение последнего недоступно. В соответствии с этим подходом оптимальная доза ферментов для каждого конкретного пациента должна быть достаточной для нормализации КАЖ или результатов дыхательного теста (рис. 1). Начиная с дозы 40 000–50 000 единиц фармакопеи США (USP) липазы на прием пищи, подсчет КАЖ или дыхательный тест должны повторяться с увеличением дозы ферментов до нормализации результатов. Как было показано, этот подход обеспечивает нормализацию ИМТ и статуса питания у пациентов с ХП и ВНПЖ.



**Рис. 1.** Заместительная терапия ферментами ПЖ у пациентов с ВНПЖ вследствие ХП с использованием оценки нормализации расщепления жира как конечного результата. Пациенты с клиническими проявлениями стеатореи (диарреей, потерей массы тела) или пациенты с выраженными структурными изменениями ПЖ при ХП (кальциноз, расширение главного протока) по результатам методов визуализации являются основными кандидатами для проведения диагностики ВНПЖ. ИПП — ингибитор протонной помпы.

Однако <sup>13</sup>С-триглицеридный дыхательный тест все еще недоступен для клинического применения в США, а подсчет КАЖ, который является единственным тестом, одобренным FDA для оценки стеатореи, слишком громоздок для определения дозы ферментных препаратов. Принимая во внимание то, что целью заместительной терапии ферментами ПЖ является нормализация статуса питания пациентов, показания для ферментной терапии и дозы

препаратов могут быть оценены на основании изучения нутритивного статуса как альтернативы функциональным тестам (рис. 2). Однако при этом подходе следует учесть, что трофологическая недостаточность может быть следствием не только ВНПЖ или недостаточного ответа на ферментную заместительную терапию, но и неадекватного выполнения пациентом указаний врача или неадекватного приема питательных веществ.



**Рис. 2** Заместительная терапия ферментами ПЖ у пациентов с ЭПН вследствие ХП с использованием нормализации нутритивных параметров в качестве конечного результата. ЭПН — внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы. ИПП — ингибитор протонной помпы. \*Кальшификация ПЖ и расширение главного протока. \*\*ИМТ (индекс массы тела), количество лейкоцитов, холестерин в сыворотке, альбумин, преальбумин, жирорастворимые витамины (см. табл. 1).

Как и при любом другом заболевании с недостаточностью питания, клиническая оценка статуса питания у пациентов с ЭПН вследствие ХП имеет особое значение. Необходимо внимание к жалобам, анамнезу, результатам объективного исследования, а также проведение лабораторных анализов с целью определения специфических нутритивных показателей. В табл. 1 указаны нутритивные параметры, которые необходимо исследовать у пациента с ЭПН в клинической практике. Насколько часто нужно повторять эти показатели, зависит от клинического течения заболевания, возраста больного, симптомов, степени ограничения потребления

пищи (например, из-за боли), прекращения или продолжения приема алкоголя и курения, исходного статуса питания, а также ответа на терапию.

Тем не менее, лечение ферментными препаратами должно быть гибким. Минимальная доза ферментов должна быть достаточной, чтобы нормализовать пищеварение. Более высокие дозы ферментов требуются для предотвращения развития симптомов, связанных с недостаточностью пищеварения (в основном диарей) в случаях приема высококалорийной пищи с высоким содержанием жира.

## Нутритивные параметры для клинической оценки статуса питания у пациентов с ВНПЖ

**1. История болезни:**

- а) потеря массы тела (1 и 6 предыдущих месяцев);
- б) потребление алкоголя и лекарственных препаратов;
- в) проведение хирургического вмешательства в области органов пищеварения и ПЖ ранее;
- г) непереносимость питательных элементов;
- д) диетический рацион и противопоказания (жир? сахарный диабет?);
- е) симптомы дефицита отдельных питательных веществ (выпадение волос, глоссит, дерматит, парестезии).

**2. Антропометрические данные:**

- а) масса тела в настоящее время;
- б) ИМТ;
- в) окружность плеча.

**3. Биохимические тесты:**

- а) белки плазмы крови (альбумин, преальбумин, трансферрин, ретинол-связывающий белок);
- б) жирорастворимые витамины;
- в) холестерин.

**4. Состояние иммунитета:**

- а) количество лейкоцитов.

**5. Функция мышц:**

- а) сила сжатия кисти.

**6. Индексы питания:**

- а) индекс риска мальнутриции;
- б) субъективная общая оценка.

**Возможно ли нормализовать пищеварение?**

Исследования в этой области с различными препаратами ферментов ПЖ в разных дозах продемонстрировали уменьшение стеатореи, но нормализация КАЖ у пациентов с ВНПЖ вследствие ХП или муковисцидоза происходит редко. По нашему опыту применения оптимальных ферментных препаратов в оптимальных дозах, нормализация пищеварения происходит почти у 60% пациентов. У таких больных самым значительным фактором, препятствующим нормализации пищеварения, является закисление двенадцатиперстной кишки вследствие низкой секреции бикарбонатов ПЖ. На самом деле несколько клинических исследований продемонстрировали улучшение расщепления жиров путем ингибирования желудочной секреции у пациентов, принимающих заместительную ферментную терапию. В предыдущих исследованиях нашей группы сообщалось о нормализации расщепления жира у 67% пациентов с упорной недостаточностью пищеварения несмотря на оптимальную заместительную ферментную терапию путем назначения ИПП 2 раза в сутки.

**Зависит ли лечение ВНПЖ от этиологии?**

Терапия ВНПЖ вследствие заболеваний, ведущих к уменьшению секреции ПЖ (например, муковисцидоз, постнекротический панкреатит, рак ПЖ), вероятно всего должна быть подобна изложенной выше. Клинические исследования муковисцидоза это подтверждают. Из-за анатомо-топографических изменений желудочно-кишечного тракта, ведущих к нарушению физиологии пищеварения (например, снижению выброса постпрандиального холецистокинина, асинхронизму эвакуации химуса из желудка и билиопанкреатической секреции), терапия ВНПЖ после хирургического вмешательства на органах брюшной полости и ПЖ может в некоторой степени отличаться. Количество исследований, изучавших эффективность ферментной заместительной терапии в таких ситуациях, ограничено. Ферменты в виде микросфер в энтеросолюбильной оболочке показали более значительное увеличение массы тела по сравнению с препаратами без оболочки у пациентов после панкреатодуоденэктомии. По нашему опыту с пациентами с ВНПЖ после панкреатодуоденэктомии, лечение пероральными ферментными препаратами в форме минимикросфер в энтеросолюбильной оболочке является эффективным, как и у пациентов с ХП. Кроме того, как и у пациентов с ХП, ингибирование желудочной секреции с помощью ИПП может быть эффективным у пациентов после хирургического вмешательства с неудовлетворительным

ответом на ферментную терапию. На основании этих ограниченных данных и общих правил ВНПЖ пациентов после хирургических вмешательств можно лечить подобно ХП.

**Области неопределенности**

Исследование влияния недостаточности питания на прогноз ХП является сложной задачей, а клинические последствия недостаточности пищеварения в такой ситуации изучены мало. Тем не менее, так как связь недостаточности питания любой этиологии с хорошо известными осложнениями, ведущими к повышению риска летального исхода, считается общепринятой, понятно, что эти осложнения играют важную роль и для пациентов с ХП. Клиническое влияние нормализации трофологического статуса с помощью адекватной заместительной терапии на прогноз ХП неизвестно. Это является объективной реальностью не только для больных ХП, но также и для пациентов с другими заболеваниями ПЖ, связанными с ВНПЖ (муковисцидоз, рак ПЖ и состояние после тяжелого панкреонекроза).

Ферментная терапия с использованием доз препаратов, достаточных для устранения симптомов ВНПЖ, часто недостаточна для устранения изменений нутритивных показателей, при этом сохраняется субклиническая трофологическая недостаточность с неизвестными последствиями. Таким образом, что именно является целью заместительной ферментной терапии, точно определить нельзя.

Лечение ВНПЖ безусловно показано пациентам со стеатореей, сопровождающейся симптомами (диареей, похуданием) или с тяжелой стеатореей (более чем 15 г/сут). Необходимость лечения пациентов с менее тяжелой стеатореей (от 7,5 до 15 г/сут) без соответствующих симптомов все еще обсуждается. С клинической точки зрения отсутствие симптомов может сделать ферментную терапию ненужной. Однако мы недавно продемонстрировали, что пациенты с продолжительной стеатореей без симптомов (менее 15 г/сут) имеют низкий уровень жирорастворимых витаминов и микроэлементов в сыворотке крови. Это обосновывает необходимость лечения пациентов со слабой до умеренной стеатореей даже в тех случаях, когда она не приводит к диарее и потере массы тела. В таких ситуациях ферментные препараты необходимы для обеспечения адекватного статуса питания, но в перспективе необходимы исследования с большой выборкой пациентов для подтверждения этой тактики.

Недостаточно данных для определения оптимального конечного результата при выборе оптимальной дозы



ферментов. Представляется необходимой доза, способная нормализовать пищеварение, но роль тяжести недостаточности пищеварения, связанных с ней симптомов и нарушения нутритивного статуса, объема потребляемой пищи и идеальных антропометрических показателей пациента не известна и заслуживает дальнейшего исследования. Из-за того, что пероральные ферменты не абсорбируются, и их действие распространяется исключительно на потребленную пищу, было бы логично предположить, что объем пищи, а не идеальные антропометрические показатели пациента должен иметь значение при подборе дозы ферментного препарата. Так как научные доказательства этой гипотезы отсутствуют, также представляется логичным, что более тяжелые формы недостаточности пищеварения требуют более высоких доз ферментов. Несмотря на это, данная тактика может быть не такой очевидной, потому что другие факторы, кроме ВНПЖ, — дуоденальный pH или синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, также могут иметь отношение к недостаточности питания при ХП. И, наконец, нутритивный статус пациента определяется тяжестью и формой трофологической недостаточности, а также связан с пищевыми привычками и длительностью заболевания. Поэтому на дозу ферментного препарата объем пищи, вероятно, не влияет.

#### Изданные руководства

К сожалению, изданных руководств по лечению ВНПЖ или любого другого заболевания ПЖ (рака ПЖ, состояния после тяжелого панкреонекроза или после хирургических вмешательств на ПЖ) у взрослых нет. Даже руководства по лечению муковисцидоза сосредоточены в основном на легочных проявлениях этого заболевания. Члены Австралийского общества педиатрической гастроэнтерологии в 1999 г. опубликовали единственное руководство по применению заместительной ферментной терапии при муковисцидозе. В этом руководстве рекомендуется подбирать дозы ферментных препаратов по соотношению единиц липазы на грамм жира, принимаемого с пищей конкретным пациентом. Такой подход удобен для детей с муковисцидозом, но не является оптимальным при ХП у взрослых.

Итальянская Ассоциация панкреатологов недавно опубликовала общее итальянское руководство по лечению ХП. Это руководство включает некоторые вопросы диеты, показания для заместительной ферментной терапии, а также применения этой терапии. В итальянских рекомендациях идет речь о снижении количества принимаемого с пищей жира в случаях, если стеаторея тяжелая и не отвечает на медикаментозное лечение: в тоже время, среднецепочечные триглицериды таким пациентам не рекомендованы; количественная оценка фекального жира (КАЖ) не является обязательной для назначения ферментов ПЖ; следует применять ферментные препараты с высоким содержанием липазы в виде минимикросфер с энтеросолюбильной оболочкой, чувствительной к уровню pH; если стеаторею не удастся контролировать только при помощи ферментных препаратов, следует добавить

ИПП; и, наконец, клиническое улучшение, положительная динамика нутритивных показателей являются удовлетворительными критериями для оценки эффективности ферментных препаратов.

Несмотря на отсутствие специальных руководств по лечению ВНПЖ, существует несколько тщательно выполненных доказательных исследований, опубликованных разными экспертами.

#### Рекомендации для нашего пациента

В нашем случае ВНПЖ у пациента была подтверждена КАЖ — 79,8% (при норме >92,5%). Результаты <sup>13</sup>C-триглицеридного дыхательного теста были ненормальными. Исследование трофологического статуса выявило: масса тела 60 кг, ИМТ 18,9 кг/м<sup>2</sup>, количество лимфоцитов 800/мм<sup>3</sup> (норма выше 1000/мм<sup>3</sup>), преальбумин в сыворотке крови 17 мг/дл (нижний предел нормы 21 мг/дл), ретинол-связывающий белок 2,1 мг/дл (нижний предел нормы 3,0 мг/дл), витамин А — 21 мкг/дл (норма >30 мкг/дл) и витамин В<sub>12</sub> — 60 пг/мл (норма >200 пг/мл). Заместительная терапия ферментами в минимикросферах в энтеросолюбильной оболочке была назначена в дозе 40 000 USP липазы на основной прием пищи и 20 000 USP липазы на промежуточный прием пищи. Ограничения рациона рекомендованы не были. Указано на необходимость прекратить употребление алкоголя и курение. Через 3 месяца проявления ВНПЖ у пациента исчезли. У него был стул 1 раз в сутки, обычно сформированный. Нутритивные показатели питания под влиянием лечения также несколько улучшились, но все еще оставались ненормальными. КАЖ после заместительной терапии составил 86% — все еще ниже нормы. К ферментной терапии был добавлен эзомепразол в дозе 40 мг перед завтраком и обедом. Год спустя у пациента симптомов ВНПЖ по-прежнему не было. Исследование нутритивного статуса обнаружило нормальные показатели. ИМТ увеличился до 21,4 кг/м<sup>2</sup>, альбумин сыворотки составил 3,8 мг/дл, преальбумин — 27 мг/дл, ретинол-связывающий белок — 4,4 мг/дл, витамин А — 42 мкг/дл и витамин В<sub>12</sub> — 380 пг/мл.

Более простой альтернативой для тактики лечения этого пациента могла бы быть оценка наличия ВНПЖ на основании симптомов (хроническая диарея), оценка тяжести ХП по выраженности структурных изменений ПЖ, концентрация фекальной эластазы-1 ниже 50 мкг/г и сниженный нутритивный статус. После этого могла быть назначена заместительная терапия ферментами в дозе 40 000–50 000 USP липазы на основной прием пищи (20 000–25 000 USP липазы на промежуточный прием пищи), затем контроль динамики клинических проявлений и параметров нутритивного статуса. Является ли более простой подход таким же адекватным, как и основанный на динамической оценке КАЖ, для оценки эффективности терапии, неизвестно.

Редактирование перевода на русский язык  
проф. Н. Б. Губергриц

#### ЛИТЕРАТУРА

1. <sup>13</sup>C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis / J. E. Domínguez-Muñoz, J. Iglesias-Garda, M. Vilarinho-Insua [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 5. — P. 484–488.
2. Dietary counselling versus dietary supplements for malnutrition in chronic pancreatitis: a randomized controlled trial / S. Singh, S. Midha, N. Singh [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 6. — P. 353–359.
3. Domínguez-Muñoz J. E. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? / J. E. Domínguez-

- Muñoz, J. Iglesias-Garda / JOP. — 2010. — Vol. 11. — P. 158–162.
4. Domínguez-Muñoz J. E. Pancreatic enzyme therapy for exocrine pancreatic insufficiency / J. E. Domínguez-Muñoz // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2007. — Vol. 9. — P. 116–122.
5. A double-blind, randomized, multicentre, crossover study to prove equivalence of pancreatin minimicrospheres versus microspheres in exocrine pancreatic insufficiency / U. Halm, C. Löser, M. Löhr [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1999. — Vol. 13. — P. 951–957.
6. Effect of bacterial or porcine lipase with low- or high-fat diets on nutrient absorption in pancreatic insufficient dogs / A. Suzuki,

A. Mizumoto, R. Rerknimitr [et al.] // *Gastroenterology*, — 1999. — Vol. 116. — P. 431–437.

7. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency : a randomized, three-way crossover study / J. E. Domínguez-Muñoz, J. Iglesias-García, M. Iglesias-Rey [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21. — P. 993–1000.

8. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea : a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis / M. Safdi, P. K. Bekal, S. Martin [et al.] // *Pancreas*. — 2006. — Vol. 33. — P. 156–162.

9. Italian Consensus guidelines for chronic pancreatitis / L. Frulloni, M. Falconi, A. Gabbriellini [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2010. — Vol. 42S. — P. S381–406.

10. Keller J. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease / J. Keller, P. Layer // *Gut*. — 2005. — Vol. 54, Suppl. 6. — P. 1–28.

11. Optimizing the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric-coated pancreatic extracts / J. E. Domínguez-Muñoz, J. Iglesias-García, M. Iglesias-Rey [et al.] // *Gut*. — 2006. — Vol. 55. — P. 1056–1057.

12. Pancrelipase delayed-release capsules (Creon) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery : a double-blind randomized trial / D. C. Whitcomb, G. A. Lehman, G. Vasileva [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 2276–2286.

13. Review article : enzyme supplementation in cystic fibrosis, chronic pancreatitis, pancreatic and periampullary cancer / C. W. Imrie, G. Connett, R. I. Hall [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 32, Suppl. 1. — P. 1–25.

14. Use and perceived effectiveness of non-analgesic medical therapies for chronic pancreatitis in the United States / F. Burton, S. Alkaade, D. Collins [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 33. — P. 149–159.

УДК 616.37–002.2–06:616.34–008.337]–085.355:615.015.12

**ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ И УПОРНАЯ СТЕАТОРЕЯ: КАКОВА АДЕКВАТНАЯ ДОЗА ФЕРМЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ?**

J. E. Domínguez-Muñoz

Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain (Сантьяго-де-Компостела, Испания)

Статья опубликована в журнале *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. — 2011. — Vol. 9. — P. 541–546

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, заместительная терапия ферментами поджелудочной железы, минимикросферические препараты с энтеросолюбивой оболочкой, дозы ферментных препаратов

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы со стеатореей является распространенным следствием хронического панкреатита. Диагностика этого состояния имеет чрезвычайно большое значение для предупреждения ухудшения состояния и летального исхода в связи с недостаточностью пищеварения. Диетическое питание и пероральная заместительная терапия панкреатическими ферментами являются основой терапии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Применение ферментных препаратов в форме минимикросфер с энтеросолюбивой оболочкой является терапией выбора. Эта форма выпуска предотвращает инактивацию липазы соляной кислотой в желудке и обеспечивает синхронную эвакуацию из желудка ферментов и химуса. Несмотря на это, такие факторы, как низкий pH в желудке и синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, могут препятствовать нормализации расщепления жира даже при выполнении пациентом всех указаний. В настоящей статье представлены последние результаты исследований терапии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у пациентов с хроническим панкреатитом, а также особое внимание уделено различным конечным точкам лечения для подбора оптимальной дозы ферментных препаратов конкретному пациенту.

УДК 616.37–002.2–06:616.34–008.337]–085.355:615.015.12

**ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ І СТІЙКА СТЕАТОРЕЯ: ЯКОЮ Є АДЕКВАТНА ДОЗА ФЕРМЕНТНИХ ПРЕПАРАТІВ?**

J. E. Domínguez-Muñoz

Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain (Сантьяго-де-Компостела, Іспанія)

Стаття опублікована в журналі *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. — 2011. — Vol. 9. — P. 541–546.

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, замісна терапія ферментами підшлункової залози, мінімікросферичні препарати з ентеросолюбивою оболочкою, дози ферментних препаратів

Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози зі стеатореєю є розповсюдженим наслідком хронічного панкреатиту. Діагностика цього стану має надзвичайно велике значення для попередження погіршення стану й летального наслідку у зв'язку з недостатністю травлення. Дієтичне харчування та пероральна замісна терапія панкреатичними ферментами є основою терапії зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози. Застосування ферментних препаратів у формі мінімікросфер з ентеросолюбивою оболочкою є терапією вибору. Ця форма випуску запобігає інактивації ліпази соляною кислотою в шлунку та забезпечує синхронну евакуацію зі шлунка ферментів і химуса. Незважаючи на це, такі фактори, як низький pH шлунку та синдром надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці, можуть перешкоджати нормалізації розщеплення жиру навіть при виконанні пацієнтом усіх вказівок. У даній статті представлено останні результати досліджень терапії зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у пацієнтів із хронічним панкреатитом, особлива увага також приділена різним кінцевим точкам лікування для вибору оптимальної дози ферментних препаратів конкретному пацієнту.

**CHRONIC PANCREATITIS AND PERSISTENT STEATORRHEA: WHAT IS THE CORRECT DOSE OF ENZYMES?**

J. E. Domínguez-Muñoz

Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

*Clinical Gastroenterology and Hepatology*. — 2011. — Vol. 9. — P. 541–546.

**Key words:** chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, pancreatic enzyme replacement therapy, enteric-coated minimicrospheres, doses of pancreatic enzymes. Exocrine pancreatic insufficiency with steatorrhea is a major consequence of chronic pancreatitis. Recognition of this entity is highly relevant to avoid malnutrition-related morbidity and mortality. Nutritional counseling and oral pancreatic enzyme replacement are the basis for the therapy for exocrine pancreatic insufficiency. Aim of enzyme therapy is not only to avoid symptoms but also to normalize digestion. With this aim, oral administration of pancreatic enzymes in the form of enteric-coated minimicrospheres is the therapy of choice. This enzyme preparation avoids acid-mediated lipase inactivation and ensures gastric emptying of enzymes in parallel with nutrients. Despite that, factors like an acidic intestinal pH and bacterial overgrowth may prevent normalization of fat digestion even in compliant patients. The present article reviews the current evidence on therapy of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis patients, with special attention to different potential endpoints to select the optimal enzyme dose for individual patients.