

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-148-152

Цитирование: Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю., Лейдерман И.Н., Потапов А.Л., Хотеев А.Ж. и соавт. Практические рекомендации по заместительной ферментной терапии при раке поджелудочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 148–152.

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ФЕРМЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Коллектив авторов: Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю., Лейдерман И.Н., Потапов А.Л., Хотеев А.Ж., Кучерявый Ю.А.

Ключевые слова: поджелудочная железа, панкреатит, панкреатин

Синдром внешнесекреторной недостаточности при раке поджелудочной железы (ПЖ) обусловлен уменьшением массы ее функционирующей экзокринной паренхимы после операций на ПЖ (дистальная резекция, панкреато-дуоденальная резекции, панкреатэктомии) при злокачественных и доброкачественных опухолях за счет замещения опухолевой тканью функционирующей паренхимы, а также при операциях на желудке, осложнённых послеоперационным панкреатитом. При неоперабельном раке поджелудочной железы вероятность возникновения внешнесекреторной недостаточности достигает до 90%, а при операбельном — до 60% в послеоперационном периоде.

Кроме этого, существует множество механизмов, приводящих к вторичной панкреатической недостаточности. Дефицит эндогенного секретина вызывает нарушения целого ряда функций органов пищеварения: повышается давление в 12-перстной кишке и в панкреатических протоках, отмечается спазм сфинктера Одди, снижается объем панкреатического сока и бикарбонатов. В результате уменьшается секреция жидкой части панкреатического сока, что приводит к его сгущению и повышению в нем концентрации белка, а следовательно, к увеличению вязкости и снижению скорости оттока секрета. При приеме ингибиторов протонной помпы, иммуносупрессии, изменении рациона питания, нарушении желчевыделения развивается избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, способствующей замедленной активации или инактивации панкреатических ферментов в просвете кишечника.

ПЖ обладает огромной резервной возможностью секреции ферментов, поскольку в физиологических условиях она продуцирует около двух литров панкреатического сока в сутки, содержащего в 10 раз больше ферментов и зимогенов, чем требуется для нормального переваривания пищи (физиологическая гиперсекреция).

Здоровая ПЖ при стимулированной секреции вырабатывает не менее 1 млн ЕД липазы в сутки, а развитие симптомов мальабсорбции проявляется лишь при утере функциональности 90% и более ткани железы.

Клинические проявления экзокринной недостаточности ПЖ зависят от ряда вторичных факторов, включающих особенности гастроинтестинальной моторики, желудочной, билиарной и тонкокишечной секреции, абсорбции, секреции гормонов и последствий абдоминальной хирургии. Коррекция вышеуказанных нарушений может не только способствовать уменьшению проявлений внешнесекреторной панкреатической недостаточности, но и полному ее купированию. Таким образом, генез экзокринной панкреатической недостаточности при раке ПЖ и после хирургических вмешательств на ПЖ сложен и не всегда компенсируется резервными возможностями ПЖ, требуя заместительной ферментной терапии и адъювантных средств. При неоперабельном раке ПЖ заместительная ферментная терапия способствует снижению симптоматики, связанной с внешнесекреторной недостаточностью, способствует лучшему усвоению пищи и улучшению нутритивного статуса.

Мальабсорбция (нарушение всасывания нутриентов в тонкой кишке) при раке ПЖ имеет вторичный характер. В зависимости от тяжести проявлений выделяют легкую (I степень), среднетяжелую (II степень) и тяжелую (III степень).

Различают местные и общие проявления синдрома мальабсорбции.

Местные нарушения:

- Морфологические изменения слизистой оболочки (дистрофическо-атрофические изменения слизистой оболочки, укорочение и уплощение ворсин)
- Нарушение работы ферментных и транспортных систем тонкой кишки
- Расстройства моторики
- Развитие синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке
- Развитие диареи (в том числе, осмотического типа).

Общие нарушения включают нарушение всасывания белков, жиров, углеводов, витаминов, микроэлементов, желчных кислот и нарушения всех видов обмена: белкового, жирового, углеводного, водно-электролитного, минерального, витаминного, гормонального.

1. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- Диарея с полифекалией (масса кала более 300 г/сут), стеаторея, хологенная диарея
- Абдоминальный болевой синдром
- Кишечный дискомфорт (метеоризм, газообразование, урчание, флатуленция)
- Похудание, боязнь приема пищи
- Геморрагический синдром
- Общий анемический синдром
- Сидеропенический синдром
- Дисэлектролитный (гипокальциемический, гипокалиемический, гипонатриемический, гипомагниемический) синдром
- Гиповитаминозы, в первую очередь, жирорастворимых витаминов
- Синдром белково-энергетической недостаточности
- Синдром повышенной трансэпителиальной проницаемости

- Синдром энтеральной недостаточности
- Рефидинг-синдром в исходе длительной декомпенсации пищеварения и выраженного энергетического дефицита.

2. ДИАГНОСТИКА

1. Клинический анализ крови: макро- и/или микроцитарная анемия
2. Биохимический анализ крови: нарушения белкового, жирового, углеводного, электролитного обмена
3. Коагулограмма: гипопротромбинемия, гипофибриногенемия
4. Определение в крови уровня витамина B12, фолиевой кислоты, железа, ферритина, витамина D, A, E, цинка
5. Тест на толерантность к глюкозе: плоская гликемическая кривая
6. Исследования кала: масса суточного кала более 300 г/сут, цвет (желтый, зеленый), рН, вид (пенистый, блестящий), запах (кислый, гнилостный), примеси; анализ на фекальную эластазу (при сгущенном стуле, в том числе на фоне приема ферментных препаратов, так как используются моноклональные человеческие антитела, перекрестно не реагирующие со свиным панкреатином)
7. Гормональные исследования: повышение серотонина, гистамина
8. Гликированный гемоглобин.

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы может быть установлена при наличии двух из трех составляющих: симптомы мальдигестии/мальабсорбции, снижение уровня нутритивных маркеров и снижение экзокринной функции по результатам теста на фекальную эластазу.

3. ЛЕЧЕНИЕ

Ферментные препараты, используемые для заместительной терапии, делятся на шесть групп:

- Экстракты слизистой оболочки желудка, основным действующим веществом которых является пепсин
- Панкреатические энзимы: амилаза, липаза и трипсин
- Комбинированные препараты, содержащие панкреатин в сочетании с компонентами желчи, гемицеллюлозой и прочими дополнениями
- Растительные энзимы: папаин, грибковая амилаза, липаза и другие ферменты
- Комбинированные ферментные препараты, содержащие панкреатин в сочетании с растительными энзимами, витаминами
- Дисахаридазы.

У пациентов с экзокринной панкреатической недостаточностью, в первую очередь, используются препараты панкреатина без добавок, в виде минимикросфер менее 2-х мм, покрытых энтеросолюбильной оболочкой. Это обеспечивает иную, чем при применении микросфер и микротаблеток, фармакокинетику, способствует оптимальному перемешиванию с пищей и повышает эффективность препарата в среднем на 25%.

Все остальные группы ферментных средств используются в качестве дополнительных средств по четким показаниям. Например, лактаза — при лактазной недостаточности, желудочные ферменты при сопутствующем тяжелом атрофическом гастрите, растительные ферменты — при тяжелом избыточном бактериальном росте с мальабсорбцией углеводов.

Итак, наиболее универсальными средствами, нормализующими пищеварение при синдромах мальдигестии и мальабсорбции, являются препараты панкреатина, не оказывающие влияния на функцию желудка, печени, моторику билиарной системы и кишечника. Входящая в полиферментный комплекс амилаза расщепляет преимущественно внеклеточные полисахариды до простых сахаров — сахарозы и мальтозы, не участвуя в гидролизе растительной клетчатки. Протеазы в препаратах панкреатина преимущественно представлены химотрипсином и трипсином. Липаза участвует в гидролизе нейтрального жира.

Минимальная доза липазы, необходимая для адекватной ферментной заместительной терапии, составляет около 200 тыс. ЕД/сут., а после панкреатэктомии — не менее 300 тыс. ЕД/сут. Традиционно рекомендуется назначать 75–80 тыс. ЕД липазы на основной приём пищи, 40–50 тыс. в зависимости от калорийности принимаемых продуктов — на промежуточный, 10 тыс. ЕД — при перекусе и небольшом приеме пищи.

Решение о выборе дозы ферментного препарата должно приниматься индивидуально. При выборе активности ферментов, входящих в состав препарата, можно руководствоваться данными активности фекальной эластазы, снижение содержания которой свидетельствует о выраженности экзокринной недостаточности ПЖ. При панкреатэктомии данный тест не используется. Эластазный тест является в настоящее время самым информативным и доступным из неинвазивных методов оценки состояния внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Ряд исследований показал клиническую целесообразность ориентации на уровень фекальной эластазы при первичном выборе дозы. В зависимости от степени внешнесекреторной недостаточности назначается дифференцированная полиферментная терапия.

Ферментные препараты с внешнесекреторной недостаточностью назначают пожизненно с контролем каждые 6–12 месяцев, однако доза может варьировать в зависимости от многих факторов, в том числе и от соблюдения больным рекомендованной диеты. Таким образом, решение о выборе дозы ферментного препарата должно приниматься индивидуально для каждого больного. После тотальной панкреатэктомии и при опухолевой деструкции головки поджелудочной железы ферментозаместительная терапия может назначаться без проведения диагностических тестов.

Рекомендации по подбору дозы полиферментного препарата¹ в соответствии с данными фекальной эластазы представлены в табл. 1.

¹ Только для микрогранулированных препаратов панкреатина в энтеросолюбильной оболочке.

Таблица 1. Принципы подбора доз полиферментного препарата.

Состояние экзокринной функции поджелудочной железы	Данные эластазы кала (мкг/г)	Рекомендуемая доза препарата Ед FIP липазы/сут.
Нормальная экзокринная функция	> 200	50000–150000
Умеренно выраженная экзокринная недостаточность	100–199	200000
Выраженная экзокринная недостаточность	< 100	250000 и более

Комплексная диагностика и адекватный подбор дозы ферментных препаратов не гарантирует абсолютную эффективность ферментной терапии.

Причинами неэффективности терапии являются:

- Кислотная агрессия при прохождении через желудок. Такая ситуация может возникнуть у пациентов после панкреатодуоденальной резекции в связи с замедленной эвакуацией из желудка, которая ведёт к закономерному увеличению экспозиции кислоты. Необходимо назначение антисекреторной терапии (ингибиторы протонной помпы);
- Некорректная фармакокинетика ферментных препаратов. Чем лучше перемешивание с химусом, тем больше контакт фермента со своим субстратом, а чем меньше размер частиц препарата, тем легче ферментный препарат подвергнется эвакуации по этапам пищеварения. Существенное значение имеет рекомендация принимать ферментный препарат непосредственно в начале приёма пищи, т. к. в таких условиях обеспечивается лучшее смешивание с химусом;
- Назначение неадекватно низких доз ферментов (в том числе микрогранулированных) для снижения общей стоимости лечения.

Таблетированный панкреатин сегодня не рекомендуется к применению для коррекции внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы вне зависимости от количества заявленной липазы.

Алиментарная поддержка при недостаточности ПЖ заключается в формировании специальной диеты и, при необходимости, назначении адекватной нутритивной поддержки. К особенностям диеты относят её достаточную калорийность и нитрогенность, сбалансированность по микронутриентному составу. Рекомендован дробный приём пищи небольшими порциями, что способствует лучшему перемешиванию химуса с ферментами ПЖ. Не рекомендуется количественное ограничение жиров из-за риска снижения калорийности рациона и потребления жирорастворимых витаминов. Пациенты должны быть информированы о необходимости полного отказа от алкоголя.