

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-45

Цитирование: Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю., Лейдерман И.Н., Потапов А.Л., Хотеев А.Ж. Практические рекомендации по заместительной ферментной терапии при раке поджелудочной железы. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 45

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ФЕРМЕНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

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) при злокачественных и доброкачественных опухолях, а также при операциях на желудке, осложнённых послеоперационным панкреатитом.

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.

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 гастринтестинальной 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.

Синдром мальабсорбции при раке ПЖ имеет вторичный характер. В зависимости от тяжести проявлений выделяют: легкую (I степени), среднетяжелую (II степени) и тяжелую (III степени).

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 (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)
- Болевой абдоминальный синдром
- Кишечный дискомфорт (метеоризм, урчание, флатуленция)
- Похудание
- Геморрагический синдром
- Общий анемический синдром
- Сидеропенический синдром
- Дисэлектролитный (гипокальциемический, гипокалиемический, гипонатриемический, гипомагниемический) синдром
- Гиповитаминоз
- Синдром белково-энергетической недостаточности.

2. ДИАГНОСТИКА

1. Клинический анализ крови: макромикрочитарная анемия;
2. Биохимический анализ крови: нарушения белкового, жирового, углеводного, электролитного обмена;
3. Коагулограмма: гипопротромбинемия, гипофибриногенемия;
3. Определение в крови уровня витамина В12, фолиевой кислоты, железа, ферритина;
4. Тест на толерантность к глюкозе: плоская гликемическая кривая;
5. Исследования кала: масса суточного кала более 300 г/сут, цвет (желтый, зеленый), рН, вид (пенистый, блестящий), запах (кислый, гнилостный), примеси; анализ на эластазу 1, химотрипсин;
6. Гормональные исследования: повышение серотонина, гистамина.

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.

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, практически 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 100 тыс. Ед/сут. Традиционно рекомендуется назначать 40 тыс Ед липазы на основной приём пищи, от 10 до 25 тыс Ед в зависимости от калорийности принимаемых продуктов — на промежуточный. Предпочтение отдаётся микрогранулированным препаратам, которые можно отнести к самым современным полиферментным препаратам заместительной ферментной терапии. Лекарственными средствами, полностью удовлетворяющими вышеуказанным требованиям и используемыми в последнее время, являются высокоактивные полиферментные препараты панкреатина в виде минимикросфер, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, размер которых уменьшен до 1 мм. Это обеспечивает иную, чем при применении микросфер и микротаблеток фармакокинетику, способствует оптимальному перемешиванию с пищей и повышает эффективность препарата в среднем на 25%. Решение о выборе дозы ферментного препарата должно приниматься индивидуально для каждого больного. При выборе активности ферментов, входящих в состав препарата, можно руководствоваться данными активности фекальной эластазы, снижение содержания которой свидетельствует о выраженности экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Эластазный тест является в настоящее время самым информативным и доступным из неинвазивных методов оценки состояния внешне-секреторной 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, однако доза может варьировать в зависимости от многих факторов, в том числе и от соблюдения больным диеты. Таким образом, решение о выборе дозы ферментного препарата должно приниматься индивидуально для каждого больного.

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

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	50 000
Умеренно выраженная экзокринная недостаточность	100–199	100 000
Выраженная экзокринная недостаточность	< 100	150 000

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 микрокапсулированных) для снижения общей стоимости лечения.

¹ Только для микрокапсулированных препаратов панкреатина в энтеросолюбильной оболочке.