

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра гастроэнтерологии и нутрициологии

Е.И. Адаменко, Ю.Х. Мараховский

ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ ЭКЗОКРИННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Минск, БелМАПО
2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра гастроэнтерологии и нутрициологии

Е.И. Адаменко, Ю.Х. Мараховский

**ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ ЭКЗОКРИННАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением
в сфере дополнительного образования взрослых
по профилю образования «Здравоохранение»

Минск, БелМАПО
2023

УДК 616.37-008.64(075.9)

ББК 54.136я78

А 28

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
протокол № 11 от 30.12.2022

Авторы:

Адаменко Е.И., доцент кафедры кафедрой гастроэнтерологии и нутрициологии Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент

Мараховский Ю.Х., заведующий кафедрой гастроэнтерологии и нутрициологии Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Международной Академии Наук Евразии

Рецензенты:

Пиманов С.И., заведующий кафедрой внутренних болезней и ультразвуковой диагностики факультета повышения квалификации специалистов и подготовки кадров УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор

1-ая кафедра внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Адаменко Е.И.

А 28

Панкреатическая экзокринная недостаточность : учеб.-метод. пособие / Е.И. Адаменко, Ю.Х. Мараховский – Минск : БелМАПО, 2023. – 97 с.

ISBN 978-985-584-821-0

В учебно-методическом пособии представлен критический систематизированный анализ клинически значимых междисциплинарных достижений в патофизиологии и клинической вариантности панкреатической экзокринной недостаточности.

Данное учебно-методическое пособие предназначено для врачей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальностям: «Гастроэнтерология» (дисциплины: «Клиническая патофизиология в гастроэнтерологии», «Заболевания гепатобилиарной системы и поджелудочной железы»), «Диетология» (дисциплины: «Клиническая патофизиология в нутрициологии», «Нутритивная поддержка при заболеваниях внутренних органов»), а также повышения квалификации врачей терапевтического и хирургического профилей.

УДК 616.37-008.64(075.9)

ББК 54.136я78

ISBN 978-985-584-821-0

© Адаменко Е.И., Мараховский Ю.Х., 2023

© Оформление БелМАПО, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

| | | |
|----|---|----|
| 1. | Введение | 4 |
| 2. | Терминология | 7 |
| 3. | Анализ публикаций | 11 |
| 4. | Напоминания о клинически значимых особенностях строения и функциях поджелудочной железы | 12 |
| 5. | Панкреатический сок (секрет) | 39 |
| 6. | Функциональные тесты оценки экзокринной секреции поджелудочной железы | 55 |
| 7. | Панкреатическая экзокринная недостаточность (ПЭН): клинические аспекты | 69 |
| 8. | Редкие формы патологии, сопровождающиеся панкреатической экзокринной недостаточностью | 94 |
| 9. | Резюме | 97 |

1. ВВЕДЕНИЕ

Авторы одной из публикаций в 2020г. провели исследование на большой популяции (5540 случаев) и утверждают следующее: «лечение экзокринной панкреатической недостаточности обеспечивает предотвращение недостаточности питания, заболеваемости и смертности» [Chittajallu Vibhu et al. 2020]. Таким образом указанное расстройство приобретает существенное социальное значение и практически врачам многим специальностям (гастроэнтерологи, диетологи, онкологи, эндокринологи, врачи общей практики, хирурги) необходимы точные и подробные знания по данной проблеме (см таблицу 1).

В таблице 1 представлены состояния, при которых описано наличие панкреатической экзокринной недостаточности (ПЭН), которые демонстрируют выраженное междисциплинарное значение этой патологии.

Таблица 1 - Основные состояния, при которых описано наличие панкреатической экзокринной недостаточности

| | |
|---|--|
| Chronic and acute pancreatitis | Панкреатит острый и хронический |
| Cystic fibrosis | Муковисцидоз (Кистозный фиброз) |
| Pancreatic steatorrhoea | Панкреатическая стеаторея |
| Pancreas cancer | Рак поджелудочной железы |
| Type 1 and Type 2 Diabetes | Сахарный диабет 1-го и 2-го типа |
| Hereditary pancreatitis | Наследственный панкреатит |
| Pancreatic agenesis 1 | Агенезия поджелудочной железы 1 |
| Atrophy of pancreas | Атрофия поджелудочной железы |
| Surgical operations on pancreas | Операции на поджелудочной железе |
| Combined oxidative phosphorylation defect type 26 | Комбинированный дефект окислительного фосфорилирования 26 типа |
| Cystic fibrosis-gastritis-megaloblastic anemia syndrome | Синдром кистозного фиброза-гастрита-мегалобластной анемии |
| Deeah syndrome | Синдром Диа |
| Bone marrow failure syndrome 3 | Синдром недостаточности костного мозга 3 |
| Immunodeficiency 47 | Иммунодефицит 47 |
| Johanson-Blizzard syndrome | Синдром Йохансона-Близарда |
| Nephropathic cystinosis | Нефропатический цистиноз |
| Neurologic, endocrine, and pancreatic disease, multisystem, infantile-onset 2 | Неврологические, эндокринные и панкреатические заболевания, мультисистемные, инфантильное начало 2 |
| Neutropenia, severe congenital, 8, autosomal dominant | Нейтропения, тяжелая врожденная, 8, аутосомно-доминантная |
| Pancreatic insufficiency-anemia- | Синдром панкреатической |

| | |
|--|---|
| hyperostosis syndrome | недостаточности-анемии-гиперостоза |
| Pearson syndrome | Синдром Пирсона |
| Polyglandular autoimmune syndrome, type 2 | Полигландулярный аутоиммунный синдром, тип 2 |
| Rauch-Steindl syndrome | Синдром Рауха-Штайндля |
| Renal cysts and diabetes syndrome | Кистоз почек и диабетический синдром |
| Shwachman-Diamond syndrome 1 | Синдром Швахмана-Даймонда 1 |
| Shwachman-Diamond syndrome 2 | Синдром Швахмана-Даймонда 2 |
| STAT3-related early-onset multisystem autoimmune disease | СТАТ3-связанное мультисистемное аутоиммунное заболевание с ранним началом |

Дополнительно следует обратить внимание на мнение специалистов панкреатологов Дании [Florence E.M. 2022], которые оценив ответы 252 панкреатологов выявили отсутствие консенсуса и существенные различия в практике среди международных панкреатологов в отношении руководств, касающихся лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Эти результаты подчеркивают необходимость дальнейшей адаптации любых рекомендаций в соответствии с текущим развитием клинической практики, на основе уровня и полноценного представления знаний имеющихся научных данных.

Все вышеизложенное демонстрирует существенное значение данного учебно-методического пособия для повышения качества оказания медицинской помощи пациентам с панкреатической экзокринной недостаточностью (ПЭН).

Цель этого учебно-методического пособия - предоставить научно обоснованные сведения по патофизиологии, панкреатической экзокринной недостаточности (ПЭН), диагностике и лечению, включая дифференциальную диагностику вариантов и последующее наблюдение. В этом пособии не дается подробных рекомендаций относительно всех индивидуальных форм заболеваний, ассоциированных с ПЭН, поскольку это потребовало значительного увеличения объема информации и описано в других руководствах.

Список публикаций к разделу

1. Treatment of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Pancreatic Cancer Is Low and Disproportionately Affects Older and African American Patients / Vibhu Chittajallu [et al.] // The American Journal of Gastroenterology. – 2020, Vol. 115. - S2-S3. - doi: 10.14309/01.ajg.0000697904.43553.27].
2. Diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: An international expert survey and case vignette study /

Florence E.M. de Rijk [et al.] // Pancreatology. – 2022, Vol. 22, Is. 4. – P. 457-465.

Основные сокращения.

| | |
|------------------|--|
| 95% ДИ | 95% доверительный интервал |
| ДПК | двенадцатиперстная кишка |
| ЖКТ | желудочно-кишечный тракт |
| ИПП | ингибиторы протонной помпы |
| ЛС | лекарственные средства |
| МВ | муковисцидоз |
| МКБ | международная классификация болезней и причин смерти |
| ОП | острый панкреатит |
| ПГ | простагландины |
| ПЖ | поджелудочная железа |
| ПП | парэнтеральное питание |
| ПЭН | панкреатическая экзокринная недостаточность |
| РКИ | рандомизированные клинические исследования |
| РПЖ | рак поджелудочной железы |
| ТОП | тяжелый острый панкреатит |
| ТСЦ | триглицериды со средней длиной |
| ХП | хронический панкреатит |
| ФЗТ | ферментативная заместительная терапия |
| ФК | фиброзирующая колопатия |
| ЭП | энтеральное питание |
| ТхА2 | тромбоксан |
| <i>H. pylori</i> | <i>Helicobacter pylori</i> |
| OR | отношение шансов |

2. ТЕРМИНОЛОГИЯ

На сайте международной организации медицинской терминологии (SNOMED International) среди определений глобальных стандартов медицинских терминов указывается: Preferred Name - Exocrine pancreatic insufficiency; Synonyms - Pancreatic exocrine insufficiency (47367009). Соответственно русскоязычные эквиваленты Экзокринная панкреатическая недостаточность (ЭПН) и Панкреатическая экзокринная недостаточность (ПЭН) являются синонимами. На этом сайте представлено следующее определение ПЭН: Нарушение функции экзокринной части поджелудочной железы, связанное со снижением способности переваривать пищу из-за недостатка пищеварительных ферментов.

В базе публикаций PubMed, раздел Медицинские предметные рубрики (MeSH) представлено такое определение ПЭН: Экзокринная недостаточность поджелудочной железы - состояние мальабсорбции, возникающее в результате снижения более чем на 10% активности пищеварительных ферментов поджелудочной железы (липазы, протеазы и амилазы), экзокринной частью поджелудочной железы, в двенадцатиперстной кишке. Это состояние часто связано с муковисцидозом и хроническим панкреатитом.

В практических рекомендациях, изданных в Великобритании в 2021 г [Phillips ME, 2021], дается следующее определение ПЭН: Утверждение 1.1: ПЭН определяется как снижение экзокринной активности поджелудочной железы в кишечнике до уровня, препятствующего нормальному пищеварению (уровень 1С; 100% согласие).

В русскоязычных изданиях используется термин «экзокринная недостаточности поджелудочной железы – ЭНПЖ» [Хатьков И.Е., Маев И.В., и др 2017, Кучерявый Ю.А., Бордин Д.С 2021], при этом без четкого определения особенностей этого состояния и использование именно такого термина.

Далее в тексте будут использоваться все представленные выше наименования и их аббревиатура, с предпочтением на панкреатическую экзокринную недостаточность – ПЭН.

Следует обратить внимание на ключевые характеристики ПЭН: снижение ферментативной активности в 12-ти перстной кишке и развитие мальнутриции (недостаточности питания), муковисцидоз и хронический панкреатит. Напомним определение этих характеристик.

Снижение ферментативной активности в 12-ти перстной кишке. Когда химус попадает в двенадцатиперстную кишку, в неё же секретируется около 1,5 – 2,0 л/сут панкреатического сока, содержащего панкреатические ферменты (амилазу, липазу и протеазу), воду и ионы (бикарбонат и фосфат).

Ферменты обеспечивают переваривание в полости кишки белков, жиров и углеводов (Alkaade S, Vareedayah AA. 2017).

Позиция о явной экзокринной недостаточности, при потере 90% функции поджелудочной железы, фактически не имеет четких доказательств в проведенном исследовании (Duggan SN. 2017) Австралийские эксперты по-другому оценили указанную выше позицию: “Стеаторея и связанные с ней симптомы не проявляются до тех пор, пока дуоденальная липаза падает ниже 5-10% от нормального постпрандиального уровня” (Ross C. Smith, Sarah F. Smith. Et all. 2016).

Подчеркнем, что согласно приведенным исследованиям, термины экзокринная секреция поджелудочной железы и функция поджелудочной железы не должны рассматриваться как синонимы, учитывая возможность развития ПЭН при адекватной секреции, например, при нарушениях, которые изменяют взаимодействие между секретцией и её пищевой стимуляцией (Dominguez-Muñoz JE. 2018).

Мальнутриция

Согласно определению Европейского общества по клиническому питанию и метаболизму (ESPEN) в 2017 г, мальнутриция - это «состояние, вызванное недостаточным потреблением или поглощением нутриентов, приводящее к изменению состава тела (снижение тощей части массы тела) и массы клеток тела, что сопровождается уменьшением физических и умственных функций и ухудшению клинических исходов заболевания»

Определение мальнутриции представлено в МКБ-11 в разделе 5 – Undernutrition следующим образом: Недостаточное питание (Undernutrition) - это условие, при котором требования организма не удовлетворены из-за недостаточного потребления или нарушения поглощения и использования питательных веществ. Это может быть вызвано отсутствием доступа к пище или вследствие болезни. Недостаточное питание обычно относится к дефициту потребления энергии, но может также относиться к недостаткам конкретных питательных веществ и может быть либо острым, либо хроническим.

В соответствии с семантической и профессиональной медицинской оценкой, в английском языке имеются следующие термины, являющиеся синонимами: malnutrition - недостаточность или нарушение питания, undernourishment (undernourish) и undernutrition - недостаточное питание, пониженное питание; истощение; гипотрофия. При этом, в публикациях по питанию описываются следующие состояния: мальнутриция – недостаточное питание, мальабсорбция – недостаточное всасывание нутриентов, мальдигестия – недостаточное переваривание нутриентов, мальассимиляция – недостаточное усвоение нутриентов. Каждый термин отражает различные аспекты патофизиологии, термин мальабсорбция до сих пор широко

употребляется как наиболее общий термин для определения всех проблем переваривания и всасывания.

Детальное рассмотрение мальнутриции представлено в учебно-методическом пособии «Мальнутриция у взрослых пациентов: терминология, классификация, диагностика», БелМАПО, 2018г. (О.М.Жарская, Ю.Х.Мараховский и др 2018)

Хронический панкреатит

Основоположники этиологической классификации хронического панкреатита Etemad B., Whitcomb D.C в 2001 году представили следующее определение: Хронический панкреатит – это хроническое воспалительное заболевание поджелудочной железы, характеризующееся необратимыми морфологическими изменениями, обычно приводящими к развитию болевого синдрома и/или постоянному нарушению функции.

Специалисты азиатского региона Мира (Makato Otsuki J-Япония) в 2003г утвердили такое определение: Хронический панкреатит может быть определен как, хроническое воспаление поджелудочной железы, характеризующееся необратимыми морфологическими изменениями поджелудочной железы, которые сопровождаются болью и/или постоянной потерей функции.

Обратим внимание на более точное определение специалистов Японии – «постоянной потерей функции», а не «постоянному нарушению функции».

Муковисцидоз

PubMed, раздел Медицинские предметные рубрики (MeSH). Муковисцидоз - аутосомно-рецессивное генетическое заболевание экзокринных желез. Вызванное мутациями в гене, кодирующем регулятор трансмембранной проводимости кистозного фиброза, который экспрессируется в нескольких органах, включая легкие, поджелудочную железу и потовые железы. Муковисцидоз характеризуется эпителиальной секреторной дисфункцией, связанной с обструкцией протоков, что приводит к обструкции дыхательных путей; хроническим респираторным инфекциям; недостаточности поджелудочной железы; нарушениям пищеварения; потери солей; и тепловой прострации.

Тепловая прострация, синоним тепловое истощение - состояние, характеризующееся слабостью, тошнотой, головокружением и обильным потоотделением, возникающее в результате физической нагрузки в жаркой среде.

Стеаторея

В базе публикаций PubMed, раздел Медицинские предметные рубрики (MeSH) представлено такое определение: Состояние, которое

характеризуется хронической жировой диареей, и является результатом нарушенного переваривания и/или абсорбции жиров. Дополнительно в 2022г [Azer SA, Sankararaman S, 2022] дается следующее определение: Определение

стеатореи – это увеличение выделения жира с калом. Стеаторея является одним из клинических признаков мальабсорбции жиров и отмечается при многих состояниях.

Список публикаций к разделу

1. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines / ME Phillips [et al.] // *BMJ Open Gastro.* – 2021, № 8. - e000643. - doi:10.1136/bmjgast-2021-000643.
2. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита / И.Е. Хатьков [и др.] // *Терапевтический архив.* - 2017. - Т. 89. - № 2. - С. 105-113. - doi: 10.17116/terarkh2017892105-113.
3. Кучерявый, Ю.А. Обзор клинических рекомендаций по диагностике и лечению экзокринной панкреатической недостаточности / Ю.А. Кучерявый, Д.С. Бордин // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2021, № (11). – С. 5-14. - doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-195-11-5-14.
4. Бордин, Д.С. Обновленная этиологическая классификация панкреатитов TIGAR-O (версия 2): адаптация для российской клинической практики / Д.С. Бордин, Ю.А. Кучерявый, М.А. Кирюкова // *Альманах клинической медицины.* - 2020. - Т. 48. - № 6. - С. 349-363. - doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-062.
5. Alkaade, S. A primer on exocrine pancreatic insufficiency, fat malabsorption, and fatty acid abnormalities / S Alkaade, AA. Vareedayah // *Am J Manag Care.* – 2017, 12 Suppl. - S203-S209.
6. Duggan, SN Negotiating the complexities of exocrine and endocrine dysfunction in chronic pancreatitis / SN Duggan // *Proc Nutr Soc.* – 2017, № 76 (4). – P. 484-494.
7. Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency / C. Smith Ross [et al.] // *Pancreatology.* - 2016, Vol. 16, Is. 2. – P. 164-180.
8. Dominguez-Muñoz, JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency / Dominguez-Muñoz JE. // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2018, № 34(5). – P. 349-354.
9. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management / G Capurso [et al.] // *Clin Exp Gastroenterol.* – 2019, № 12. – P. 129-139. - doi: 10.2147/CEG.S168266. PMID: 30962702; PMCID: PMC6432881.

10. Мальнутриция у взрослых пациентов: терминология, классификация, диагностика : метод. пособие / О.М.Жарская [и др.]. – Минск : БелМАПО, 2018.
11. Etemad, B. Chronic Pancreatitis: Diagnosis, Classification, and New Genetic Developments / B. Etemad, D.C. Whitcomb // Gastroenterology. – 2001. – Vol.120. – P. 682-707.
12. Otsuki, M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems / M. Otsuki // J Gastroenterol. – 2003, № 38. – P. 315–326. - doi.org/10.1007/s005350300058.
13. Azer SA, Sankararaman S. Steatorrhea. [Updated 2022 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541055>

3. АНАЛИЗ ПУБЛИКАЦИЙ

В базе данных <https://www.sciencedirect.com/> на июль 2022г имеется всего около 12 000 публикаций.

Распределение публикаций по разделам представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение публикаций с упоминанием ПЭН по разделам.

| | |
|---|-------|
| Medicine and Dentistry | 8,266 |
| Biochemistry, Genetics and Molecular Biology | 1,448 |
| Veterinary Science and Veterinary Medicine | 491 |
| Agricultural and Biological Sciences | 396 |
| Nursing and Health Professions | 358 |
| Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutical Science | 275 |
| Immunology and Microbiology | 251 |
| Neuroscience | 215 |
| Chemistry | 70 |
| Environmental Science | 46 |

Основная часть публикаций относится к медицине, биохимии, молекулярной биологии и генетике.

Распределение по виду публикации представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение публикаций с упоминанием ПЭН по виду.

| | |
|----------------------|-------|
| Review articles | 1,246 |
| Research articles | 3,557 |
| Encyclopedia | 189 |
| Book chapters | 1,372 |
| Conference abstracts | 2,101 |
| Book reviews | 23 |

| | |
|-----------------------|-----|
| Case reports | 116 |
| Conference info | 40 |
| Correspondence | 172 |
| Discussion | 85 |
| Editorials | 104 |
| Errata | 4 |
| Examinations | 10 |
| Mini reviews | 73 |
| News | 7 |
| Patent reports | 1 |
| Practice guidelines | 19 |
| Short communications | 342 |
| Software publications | 1 |
| Video articles | 1 |
| Other | 551 |

Наибольшее число публикаций относится к обзорам, научным исследованиям, тезисам и книгам. Из 19 практических рекомендаций (Practice guidelines) только два посвящены селективным рекомендациям по ПЭН, в остальных эта позиция рассматривается в совокупности с рекомендациями по панкреатиту (хроническому - 5, острому - 2, муковисцидозу - 4, операциях на поджелудочной железе - 6 и др.).

Представленные данные показывают активное обсуждение позиций, имеющих отношение к панкреатической экзокринной недостаточности (ПЭН), которая фактически является синдромом, возникающим при целом ряде патологических состояний.

4. НАПОМИНАНИЯ О КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ОСОБЕННОСТЯХ СТРОЕНИЯ И ФУНКЦИЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Общая характеристика

Вавилонский Талмуд содержит одно из самых ранних упоминаний о существовании поджелудочной железы. Талмуд представляет собой сборник иудаизма и еврейской культуры, тщательно проанализированный с 200 г. до н.э. по 600 г. н.э. В Талмуде большое внимание уделялось медицине (Bernstein A, Bernstein HC. 1951). [Поджелудочная железа появилась в тамидском языке как «палец бога», и рассматривалась как дополнительный орган печени.

Поджелудочная железа представляет собой смешанную или гетерокринную железу, т. е. выполняет как эндокринную, так и

пищеварительную экзокринную функцию, при этом 99% клеток поджелудочной железы экзокринные и 1% эндокринные (Pandol SJ.2010)

Размер поджелудочной железы варьируется (Standring, Susan; Borley, Neil R.; et al. 2008). Существует несколько анатомических вариаций, связанных с эмбриологическим развитием двух зачатков (ростков) поджелудочной железы. Примерно у 10% взрослых лиц может присутствовать добавочный проток поджелудочной железы, если основной проток дорсального зачатка поджелудочной железы не регрессирует; этот проток открывается в малый дуоденальный сосочек. Если сами два ростка, каждый из которых имеет проток, не сливаются, поджелудочная железа может существовать с двумя отдельными протоками, состояние, известное как *pancreas divisum*. По - видимому, это состояние не имеет патологических последствий (Noh, TH; Lee, SE; Park, JM. 2012) Если вентральный зачаток вращается не полностью, может существовать кольцевидная поджелудочная железа, при которой часть или вся двенадцатиперстная кишка окружена поджелудочной железой - это атрезия двенадцатиперстной кишки.

Следует обратить внимание на анатомические вариации и аномалии системы протоков поджелудочной железы, которые можно диагностировать с помощью современных методов визуализации (лучевая диагностика). Они включают вариации конфигурации (расщепленная конфигурация с доминирующим главным протоком поджелудочной железы, доминирующим добавочным протоком поджелудочной железы без *pancreas divisum*, отсутствием добавочного протока, *ansa pancreatica*, и кистозные расширения терминальных отделов протоков), дополнительные вариации конфигурации (нисходящее, петлевидное или кольцевидное, вертикальное и сигмовидное), аномалии удвоения и аномальное соединение панкреатобилиарного протока (раздельное, совместной, изолированное). Частота встречаемости 5-10%. На рисунке 1, показаны основные типы конфигурации протоков поджелудочной железы и их отношение к холедоху.

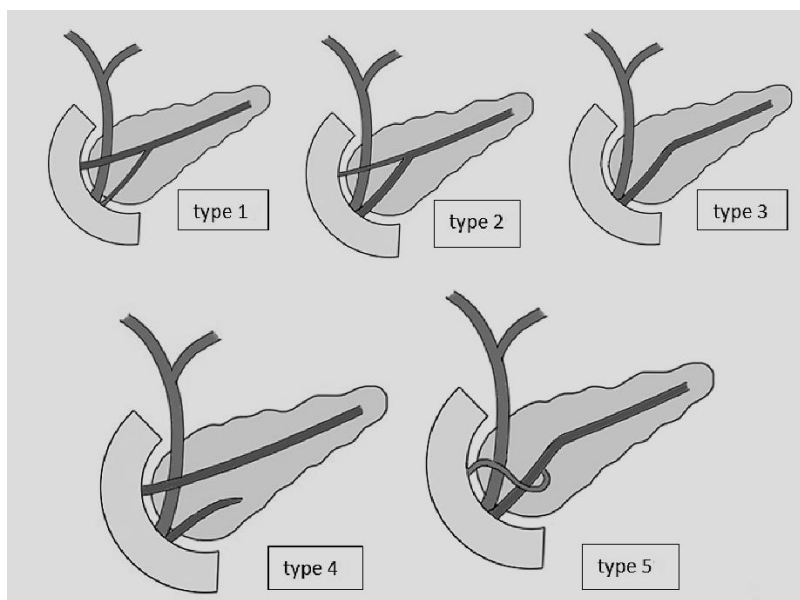


Рисунок 1 – Основные типы (варианты) конфигурации протоков поджелудочной железы и их отношение к общему желчному протоку (холедох) (Dimitriou I., Katsourakis A., et all. 2018)

Эпителиальные клетки протоков продуцируют большое количество щелочной смеси - воды и бикарбонатов, которая смешивается с ферментами и направляет поток по протокам в двенадцатиперстную кишку (ДПК), и также обеспечивает оптимальный pH для активности ферментов, как и окончательную нейтрализацию кислого желудочного содержимого, поступающего в ДПК.

Поджелудочная железа содержит клетки, с эндокринной и экзокринной функциями, и это деление также видно, когда поджелудочную железу рассматривают под микроскопом (Pandol SJ. 2010, Longnecker, Daniel S. 2021).

Большая часть ткани поджелудочной железы обеспечивает процесс переваривания нутриентов. Клетки с этой функцией образуют скопления (лат. acini) вокруг мелких протоков и располагаются в виде долек с тонкими волокнистыми стенками. Клетки каждого ацинуса выделяют неактивные пищеварительные ферменты, называемые зимогенами, в мелкие вставочные протоки, которые они окружают. В каждом ацинусе клетки имеют пирамидальную форму и расположены вокруг вставочных протоков, с ядрами, покоящимися на базальной мембране, с большим эндоплазматическим ретикуломом и рядом гранул зимогена, видимых в цитоплазме. Вставочные протоки впадают в более крупные внутридольковые протоки и, наконец, в междольковые протоки. Протоки выстланы одним слоем столбчатых клеток. По мере увеличения диаметра протоков появляется более одного слоя клеток.

Ацинарные клетки экзокринной части поджелудочной железы имеют наибольшую скорость синтеза белка среди всех органов млекопитающих.

Ацинарная клетка имеет высокоразвитую систему эндоплазматического ретикулума (ЭР) в сочетании с механизмами модификации и транспорта вновь синтезированных белков через секреторный путь (Palade, G. 1975, Case, R.M. 1978). В дополнение к своим функциям по синтезу и процессингу белка, ЭР является основным местом хранения внутриклеточного кальция, который при высвобождении в цитоплазму является медиатором регулируемой секреции запасенных ферментов в систему протоков поджелудочной железы (Petersen, O.H., and, A.V. Terpikin, 2008).

Каждый белок, синтезируемый в ЭР, должен подвергаться специфическим вторичным модификациям, чтобы его можно было правильно транспортировать к органеллам назначения, таким как аппарат Гольджи, гранулы зимогена (хранилище для пищеварительных ферментов) и лизосомы или участки мембраны. Гранулы зимогена хранят пищеварительные ферменты и высвобождаются путем экзоцитоза при нейрогуморальной стимуляции во время еды, как описано ниже. Кроме того, системы как для синтеза, так и для процессинга белка должны быть способны адаптироваться из-за различий в потребности в синтезе белка в зависимости от питания, а также из-за того, что на процессинг белка в ЭР могут неблагоприятно влиять другие факторы, такие как алкоголь, курение, измененный метаболизм и ксенобиотики. Таким образом, высокая метаболическая активность ацинарных клеток, необходимость четкой адаптации к спектру поступающих с пищей веществ и определяют высокую чувствительность этих клеток к этанолу и ксенобиотикам (Ghodeif AO, Azer SA 2022).

Вариантность секреции

Как было отмечено выше, секреция в поджелудочной железе состоит из двух компонентов – секреция ферментов и секреция щелочного раствора с бикарбонатами. Таким образом, экзокринную секрецию поджелудочной железы подразделяется на два вида: экболическая и гидрокинетическая. Экболическая - заключается в синтезе её клетками более двадцати ферментов и проферментов и выделении их в двенадцатиперстную кишку. Пищеварительные ферменты составляют более 90% белков поджелудочного сока и участвуют в расщеплении пищи в кишечнике. Гидрокинетическая - состоит в выработке воды, бикарбонатов и других электролитов. Данная функция влияет на нейтрализацию содержимого желудка, создавая в кишечнике щелочную среду, благоприятную для деятельности панкреатических и кишечных ферментов.

Давно были установлены разные стимуляции этих двух видов секрета: изолированная экболическая и гидрокинетическая, или совместная. Так, к примеру, интрадуоденальное введение желчных кислот стимулирует как гидрокинетическую, так и экболическую панкреатическую секрецию (Riepl RL, Reichardt.B 1997).

Секреция жидкости и электролитов достигается главным образом за счет векторного транспорта ионов через эпителий протоков, сопровождаемого водой в изотонических пропорциях. Кроме того, считается, что бикарбонаты в панкреатическом секрете способствуют дезагрегации секретируемых ферментов после их экзоцитоза в просвете протоков поджелудочной железы. Такая агрегация наблюдается при снижении уровня бикарбонатов в сочетании с повышением содержания кальция и сопровождается формированием внутрипротоковых пробок. Содержание бикарбонатов (HCO_3) в соке поджелудочной железы человека при стимуляции достигает ~ 140 мМ. Обычно считается, что большая часть секреции HCO_3 происходит из эпителиальных клеток, выстилающих проксимальные протоки поджелудочной железы (центроацинарные клетки, внутридольковые протоки и мелкие междольковые протоки). Панкреатическая секреция HCO_3 зависит от активности трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (CFTR) анионного канала, локализованного в апикальной мембране клеток панкреатического протока. Исследования *in vitro* с использованием изолированных протоков поджелудочной железы или клеточных линий, полученных из аденокарциномы протоков поджелудочной железы человека (Capan-1, PANC-1, CFPAC-1 от пациента с муковисцидозом, гомозиготного по F508del), продемонстрировали наличие рецепторов различных гормонов и нейротрансмиттеров и их влияние на внутриклеточную передачу сигналов, ионный транспорт и секрецию HCO_3 и жидкости (Argent BE, Gray MA et al. 2006). Усиление секреции HCO_3 и жидкости обычно связано с накоплением внутриклеточного цАМФ или повышением внутриклеточного содержания Ca^{2+} ($[\text{Ca}^{2+}]$). Однако следует отметить, что повышение Ca^{2+} не обязательно связано с увеличением секреции HCO_3 и жидкости и что регуляция протоков поджелудочной железы также регулируется различными внутрипросветными веществами (Ishiguro Hiroshi, et al 2021).

Установлена избирательность в гормональной стимуляции секреторных вариантов: секретин стимулирует преимущественно гидрокинетический вариант, холецистокинин – экболический вариант.

Экзоцитозная секреция белков, так и секреция жидкости являются энергозатратными процессами. Более того, ацинарные клетки поджелудочной железы имеют высокий уровень синтеза белка, поддерживая существенный экспорт белка путем секреции. Биоэнергетика этого органа предназначена для поддержания этих потребностей в энергии и регулирования выработки АТФ, когда клетки претерпевают сдвиги между состояниями покоя и стимуляции. Нарушение/недостаточность образования АТФ является важным признаком повреждения поджелудочной железы при патологических состояниях. Ацинарные клетки поджелудочной железы экспрессируют ряд переносчиков аминокислот, что позволяет накапливать аминокислоты против значительного градиента концентрации; это полезно

для заметного синтеза белка в клетках этого типа, а также может поддерживать использование аминокислот в качестве субстратов для производства АТФ. Примечательно, что в экспериментальных моделях острого панкреатита *in vivo* и *in vitro* экспрессия нескольких переносчиков аминокислот была значительно снижена (Rooman I, Lutz C, et al. 2013). Исследования показали, что глютамин является предпочтительным источником энергии для ацинарных клеток поджелудочной железы и что эти клетки осуществляют эффективное преобразование глутамина в глутамат с последующей утилизацией глутамата (через α -кетоглутарат) в цикле Кребса. Однако информация о вкладе других аминокислот и жирных кислот практически отсутствует. Глюкоза может поддерживать биоэнергетику ацинарных клеток, и глюкозосодержащий внеклеточный раствор часто используется в исследованиях гликолиза и окислительного фосфорилирования в клетках этого типа. Относительный вклад окислительного метаболизма и гликолиза в общую генерацию АТФ в экзокринных клетках поджелудочной железы и панкреатических ацинарных клетках до сих пор является предметом дискуссий. Митохондрии занимают значительную часть объема клеток ацинарных клеток поджелудочной железы (примерно 8%). Раннее исследование, проведенное Vauduin H и его коллегами (1969 г), показало, что митохондрии, безусловно, являются основным источником продукции АТФ в ацинарных клетках, в то время как гликолиз вносит лишь незначительный вклад. В этом исследовании общий вклад составил: ранняя оценка - 41%, что согласуется с более поздними данными, указывающими на значительный (по крайней мере, 30-40%) вклад гликолиза в образование АТФ в ацинарных клетках (Tanton H, Voronina S, et al. 2018). Кроме того, баланс гликолитической и окислительной продукции АТФ зависит от внешних факторов. Точные механизмы истощения АТФ до сих пор неясны, хотя решающая роль Ca^{2+} зависимого образования митохондриальных пор при переходе проницаемости в опосредовании митохондриальной дисфункции была выявлена в поджелудочной железе, как и в других тканях. Основным триггером для открытия митохондриальных пор является устойчивое повышение митохондриального Ca^{2+} , однако активные формы кислорода (АФК) также участвуют в запуске этого процесса (Criddle, David N., and Terpikin, Alexei V 2020).

Участие в процессах переваривания

Экзокринная часть поджелудочной железы выделяет пищеварительные ферменты, жидкость и бикарбонат в ответ на прием пищи. Это критический процесс пищеварения, который регулируется нервными рефлексам, желудочно-кишечными гормонами и поглощаемыми питательными веществами. Секреция строго регулируется как стимулирующими, так и ингибирующими влияниями, которые координируют доставку пищеварительных ферментов с опорожнением пищи в кишечник, чтобы обеспечить адекватное переваривание пищи. При отсутствии надлежащей

секреции поджелудочной железы нарушения пищеварения и мальабсорбции питательных веществ могут вызвать недостаточность питания и связанные с ней осложнения.

Фазы реакции на питание. Секреция поджелудочной железы в ответ на прием пищи происходит в четыре различных, но перекрывающихся фазы, которые названы в зависимости от местоположения проглоченной пищи. Четыре фазы панкреатической секреции: мозговая, желудочная, кишечная и фаза всасывания питательных веществ. Внутри фаз связаны значительные перекрестные процессы и взаиморегуляция, что обеспечивает адекватную, но не чрезмерную секрецию ферментов и бикарбонатов. Каждая фаза регулируется сложной сетью нейронных, гуморальных и паракринных механизмов обратной связи, которые помогают поддерживать оптимальные условия для переваривания и всасывания пищи.

Мозговая фаза. Сенсорные входы, такие как зрение, обоняние, вкус и жевание (до глотания), приводят к предвкушению еды. Эти ощущения инициируют первую фазу секреции поджелудочной железы, известную как Мозговая фаза. В дополнение к сенсорному вводу, взаимодействие некоторых пищевых молекул, таких как жирные кислоты с длинной цепью (но не триглицериды или жирные кислоты со средней длиной цепи), с рецепторами в ротовой полости также вызывает мозговую фазу. Кроме того, исследования на животных показали, что вкусовой ваго-панкреатический рефлекс опосредует мозговую фазу панкреатической секреции. Приблизительно 20-25% всей экзокринной секреции поджелудочной железы приходится на мозговую фазу. Эта оценка основана на данных, полученных при ложном кормлении — процессе, при котором пища предвосхищается по внешнему виду, запаху и вкусу, но не проглатывается. Имитация кормления у животных, таких как собаки, оценивалась путем введения хирургически подготовленного желудочного свища, который отводит пищу от пищевода, позволяя глотать, но не попадать в желудок. У людей ложное кормление предполагает жевание, но не глотание. Реакция поджелудочной железы на ложное кормление у людей длится примерно 60 минут, тогда как у собак она может длиться более 4 часов. Имитация кормления стимулирует секрецию поджелудочной железы с низким содержанием бикарбоната, но с высоким содержанием ферментов, что позволяет предположить, что в этой фазе стимулируются ацинарные клетки поджелудочной железы, а не протоковые клетки. Мозговая фаза экзокринной секреции находится под контролем блуждающего нерва. Сенсорные входы, возникающие при ожидании пищи, интегрируются в дорсальный блуждающий комплекс (расположенный в стволе мозга) и передаются в экзокринную часть поджелудочной железы через блуждающий нерв. Холинергические агонисты вызывают секреторные ответы, сходные со стимуляцией головного мозга, в то время как ваготомия блокирует мозговые ответы, указывая на то, что ацетилхолин, высвобождаемый эфферентами

блуждающего нерва, является основным механизмом, с помощью которого сенсорные входы приводят к экзокринной секреции. Секреция островкового гормона, панкреатического полипептида (PP), увеличивается при ложном кормлении и служит индикатором иннервации блуждающего нерва поджелудочной железы, поскольку его секреция ингибируется холинергическими блокаторами. Экзокринная часть поджелудочной железы также содержит пептидергические нервные окончания, и есть некоторые свидетельства того, что нейропептиды, такие как вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) и гастрин-высвобождающий пептид (ГРП), могут влиять на мозговую фазу. Кроме того, тиреотропин-релизинг-гормон стимулирует экзокринную секрецию белка и бикарбонатов поджелудочной железой через эфференты блуждающего нерва, и в этом процессе участвуют как мускариновые, так и VIP-рецепторы. Напротив, эффекты ингибирующего церебрального кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP) опосредованы симпатическими норадренергическими эфферентами, действующими на α -адренергические рецепторы. Ложное кормление и электрическая стимуляция блуждающего нерва у собак вызывают высвобождение холецистокинина (ССК), хотя у людей этот ответ может отсутствовать. Было показано, что эндогенный ССК усиливает высвобождение PP у людей во время имитации кормления. Следовательно, хотя пептидергические нейротрансмиттеры высвобождаются во время стимуляции блуждающего нерва, считается, что ацетилхолин является основным нейротрансмиттером, который регулирует мозговую фазу.

Желудочная фаза. Поступление пищи в желудок инициирует желудочную фазу панкреатической секреции. Эту фазу было трудно изучать у животных под анестезией, потому что присутствие пищи в желудке инициирует нервные рефлексy и высвобождение гормонов. Таким образом, физиологические данные об этой фазе были собраны путем растяжения желудка, вызванного дилатацией баллона или инстилляцией инертных веществ в антральном отделе. Эксперименты, в которых предотвращали опорожнение желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку, показали, что на желудочную фазу приходится примерно 10% секреции поджелудочной железы. Секреция, индуцируемая во время этой фазы, состоит в основном из ферментов с минимальным высвобождением бикарбоната, что позволяет предположить, что ацинарные клетки в первую очередь участвуют в индукции этой фазы. Роль гастрина в этой фазе панкреатической секреции остается неясной. Ступенчатое щелочное растяжение антрального отдела желудка вызывает постепенное высвобождение гастрина и ферментов поджелудочной железы. Однако, когда собакам вводили экзогенный гастрин, количество, необходимое для стимуляции экзокринной секреции, было намного выше, чем нормальные постпрандиальные уровни гастрина, что позволяет предположить, что гастрин не играет физиологической роли. Эти результаты подтверждаются другими исследованиями, демонстрирующими, что высвобождение гастрина

не требуется для секреции ферментов поджелудочной железы в течение этой фазы. Блуждающий нерв играет важную роль в желудочной фазе панкреатической секреции. Ранние эксперименты на анестезированных кошках показали, что стимуляция антрального отдела желудка приводит к вагусной стимуляции высвобождения панкреатической амилазы. Антральное растяжение у собак также увеличивает секрецию поджелудочной железы длинными путями блуждающего нерва. Антропанкреатический короткий рефлекторный путь, который блокируется гексаметонием и атропином, также опосредует эту фазу. Кроме того, атропин и ваготомия блокируют желудочную фазу, что является дополнительным доказательством того, что вклад желудка в секрецию поджелудочной железы опосредован ваговагусными холинергическими рефлексам, которые возникают в желудке и заканчиваются в поджелудочной железе. Высвобождение ССК играет важную роль в подвижности антрального отдела и высвобождении гастрина у людей, что подтверждается экспериментами с ложным кормлением.

В желудке пепсин и желудочные липазы катаболизируют белки и жиры в пептиды и триглицериды плюс жирные кислоты соответственно, в то время как амилаза слюны способствует непрерывному перевариванию углеводов. Пептические переваривания белков эффективно стимулируют кишечную фазу. Таким образом, когда желудочный химус попадает в двенадцатиперстную кишку, он стимулирует кишечную фазу панкреатической секреции. В клинических условиях хирургические процедуры, замедляющие скорость опорожнения желудка, снижают секрецию поджелудочной железы. Таким образом, скорость опорожнения желудка регулирует выделение питательных веществ в кишечник и, следовательно, активацию кишечной фазы через нервные и гормональные пути.

Кишечная фаза. Переваривание пищи в желудке сопровождается выделением кислого химуса в двенадцатиперстную кишку, что инициирует кишечную фазу панкреатической секреции. На поджелудочную железу уже воздействуют головные и желудочные влияния, которые усиливают кровоток и инициируют экзокринную секрецию. Большая часть секреторной реакции поджелудочной железы (50–80%) происходит во время кишечной фазы и регулируется гормональными и нервными механизмами. Кишечная фаза лучше изучена, чем желудочная, поскольку пищу можно вводить непосредственно в просвет кишечника, не беспокоясь об опорожнении желудка. Стимуляция как ацинарных, так и протоковых клеток приводит к секреции ферментов и бикарбонатов. Секреция пищеварительных ферментов поджелудочной железы стимулируется пищевыми молекулами, такими как олеат натрия, моноглицериды, пептиды и аминокислоты (особенно триптофан и фенилаланин). В двенадцатиперстной кишке большой объем выделяемого бикарбоната нейтрализует кислотность желудочного химуса, в

то время как ферменты поджелудочной железы катаболизируют частично переваренную пищу в молекулы, которые легко абсорбируются энтероцитами кишечника. В кишечной фазе реакция поджелудочной железы регулируется главным образом гормонами секретинном и ССК, а также нервными влияниями, включая энтеропанкреатический рефлекс, который опосредован энтеральной нервной системой и усиливает секреторную реакцию поджелудочной железы. Поступление желудочного химуса с низким рН в кишечник стимулирует высвобождение секретина из S-клеток в кровь. Основное действие секретина заключается в стимуляции высвобождения бикарбоната из клеток протоков поджелудочной железы, но он также оказывает прямое влияние на ацинарные клетки и потенцирует секрецию ферментов. ССК высвобождается белками и жирами, а также продуктами их частичного расщепления: пептидами и жирными кислотами. Эксперименты на собаках с хроническими свищами поджелудочной железы показали, что антагонизм к ССК снижает реакцию белков поджелудочной железы на прием пищи и перфузию двенадцатиперстной кишки, что позволяет предположить, что ССК играет важную роль в этой фазе. Подобные результаты были также получены у людей, у которых антагонизм к рецепторам ССК снижал секрецию ферментов поджелудочной железы во время кишечной фазы. Холинергическая регуляция играет критическую роль во время этой фазы панкреатической секреции. В отсутствие секретина атропин частично ингибирует секрецию бикарбоната поджелудочной железой, стимулируемую низким рН из-за кислого химуса в двенадцатиперстной кишке. Кроме того, количество бикарбоната, вырабатываемого при инфузии секретина, ниже, чем количество, высвобождаемое при попадании пищи в двенадцатиперстную кишку, что позволяет предположить, что другие факторы способствуют секреции бикарбоната поджелудочной железы, стимулируемой приемом пищи. Атропин подавлял секрецию ферментов поджелудочной железы через 30-120 минут после приема пищи, включая холинергические механизмы. Ваго-вагальные энтеропанкреатические рефлексy, опосредованные мускариновыми рецепторами M1 и M3 и рецепторами ССК, играют важную роль в кишечной фазе секреции. Эти ваго-вагальные энтеропанкреатические рефлексy модулируются входом от дорсального двигательного ядра блуждающего нерва, выступающего в поджелудочную железу. Стимуляция блуждающего нерва активирует секрецию бикарбоната поджелудочной железой посредством как холинергической мускариновой, так и нехолинергической передачи.

Роль желудочной кислоты. Физиологическое влияние кислоты на панкреатическую секрецию оценивали различными методами, такими как отведение желудочного и панкреатического содержимого с помощью свищей, инстилляция кислых растворов в двенадцатиперстную кишку. Как желудочная кислота, так и экзогенная HCl являются мощными регуляторами постпрандиальной секреции бикарбоната поджелудочной железы, и их эффекты потенцируются внутрипанкреатическими и ваговагальными

нервными путями, а также ССК. Внутридуоденальная инфузия соляной кислоты вызывала зависящее от концентрации увеличение как количества бикарбоната, так и объема панкреатической секреции. Секреция была сходна с таковой, достигаемой при внутривенной инфузии экзогенного секретина, что позволяет предположить, что изменения рН, возникающие в результате поступления кислого содержимого в двенадцатиперстную кишку, важны для индукции панкреатической секреции. Введение пептонной муки с различным рН (рН от 1 до 5) вызывало максимальный секреторный ответ при рН 3,0, который был сопоставим по величине с таковым, полученным при экзогенном секретине. Вливание кислоты как в двенадцатиперстную кишку, так и в верхний отдел тощей кишки вызывало секрецию поджелудочной железы, что позволяет предположить, что проксимальный отдел тонкой кишки реагирует на этот стимул.

Поступление желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку создает в начальном отделе двенадцатиперстной кишки кислую среду с рН 2,0—3,0, тогда как в дистальном отделе рН остается щелочным. Эта разница в рН в значительной степени связана с высвобождением бикарбоната поджелудочной железой, которое в значительной степени усиливается индуцированным кислотой желудка высвобождением секретина из слизистой оболочки кишечника. У находящихся в сознании крыс с желудочными и панкреатическими фистулами отведение через желудочный свищ приводило к небольшому увеличению секреции поджелудочной железы. Однако закапывание соляной кислоты в двенадцатиперстную кишку с открытым желудочным свищем увеличивало секрецию поджелудочной железы. Кроме того, секреция панкреатического бикарбоната была намного выше, когда панкреатический сок отводился из кишечника, что указывает на корреляцию между рН кишечника и количеством высвобождаемого панкреатическим бикарбонатом. Реакция панкреатического бикарбоната зависит от концентрации свободных небуферизованных ионов водорода, а не от общей нагрузки забуференной кислотой, поступающей в двенадцатиперстную кишку. Ингибирование продукции желудочной кислоты циметидином (блокатором гистаминовых H₂-рецепторов) или омепразолом (H⁺/K⁺ ингибитор АТФазы) существенно снижал реакцию панкреатического бикарбоната на прием пищи. рН жидкой желудочной пищи также играет важную роль в секреции бикарбоната поджелудочной железой; у кошек и собак рН > 4,5 приводил к незначительной секреции бикарбоната поджелудочной железой, в то время как при рН < 4,0 секреция существенно увеличивалась, что свидетельствует о том, что порог рН < 4,5 является критическим для стимуляции панкреатической секреции. Эти данные свидетельствуют о том, что желудочная кислота является важным регулятором секреции бикарбоната поджелудочной железой, который нейтрализует кислоту, создавая щелочную среду, оптимальную для действия ферментов поджелудочной железы и непрерывного переваривания пищи.

Роль пищевого жира в секреции поджелудочной железы. Пищевые жиры стимулируют ферменты поджелудочной железы и секрецию бикарбонатов. Интестинальная перфузия моноолеина стимулировала секрецию ферментов поджелудочной железы у людей, и этот эффект был подобен эффекту, наблюдаемому при внутривенном введении ССК. Напротив, триглицериды, вводимые непосредственно в двенадцатиперстную кишку (в отсутствие эндогенной липазы), не могли индуцировать панкреатическую секрецию. Однако после расщепления жирных кислот липазой моноглицериды стимулировали секрецию поджелудочной железы, но глицерин был неэффективен, что указывает на то, что жирные кислоты являются основным компонентом поглощаемых жиров, которые стимулируют секрецию поджелудочной железы. Есть некоторые данные, позволяющие предположить, что как свободные, так и омыленные жирные кислоты вызывают секрецию поджелудочной железы, в то время как другие эксперименты предполагают эффективность только в мицеллярной форме.

Мицеллярная фаза переваривания липидов

Поскольку 95% липидов, поступающих в организм с пищей, фактически составляют триглицериды, важнейшая проблема, связанная с проникновением липидов из желудочно-кишечного тракта, касается в конечном счете судьбы жирных кислот и глицерина, входящих в состав триацилглицеринов.

В желудке желудочная липаза начинает расщеплять триглицериды на диглицериды и жирные кислоты. В течение двух-четырех часов после приема пищи длится этот процесс, который в первую очередь обеспечивает дополнительное эмульгирование жиров. Однако даже при всей этой продолжительности, в желудке происходит очень мало переваривания жиров. Следует обратить внимание на оптимальные значения рН для желудочной и панкреатической липазной активности, показано на рисунке 2.

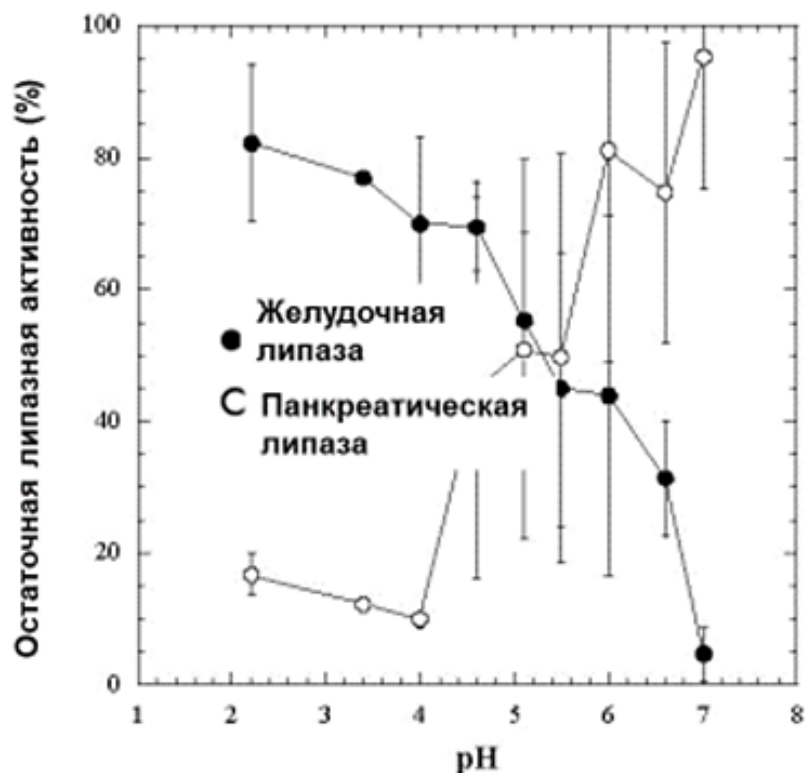
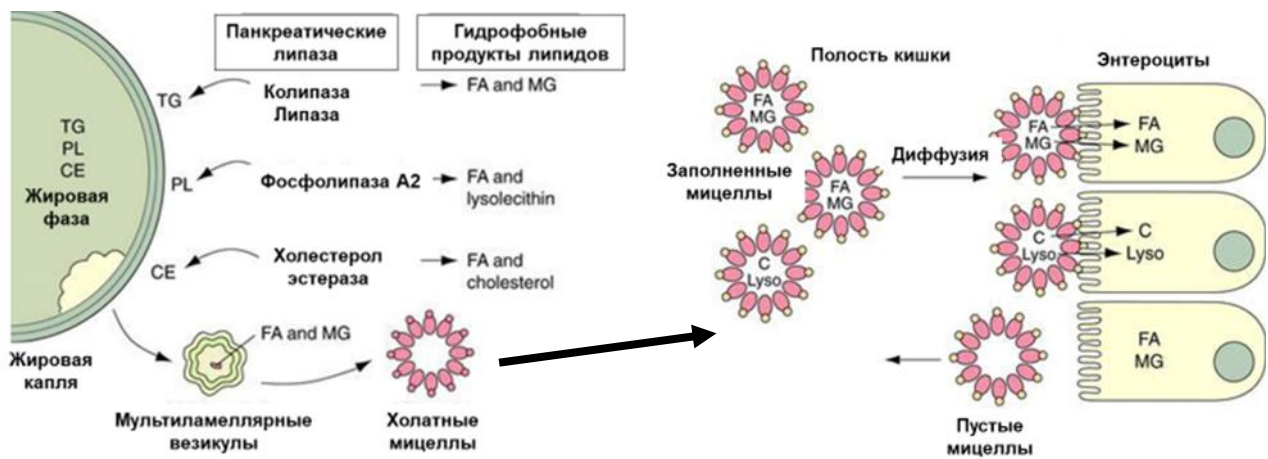


Рисунок 2 – Оптимальные значения pH для липазной активности (Frédéric Carrière 2021)

Как видно на рисунке для желудочной липазы оптимальное значение pH составляет 2,0, и значительно уменьшается уже при pH менее 4,0. Для панкреатической липазы оптимальные значения pH составляют 7,5 и значительно уменьшаются уже при pH -5,5.

Попавшие в 12-ти перстную кишку липиды представлены в виде эмульсии и недоступны для активного ферментативного липолиза. Эту эмульсию нужно перевести в более дисперсную форму, что обеспечивается желчными кислотами (холатами). Кроме того, необходимо создать оптимальные для липолиза значения pH, что обеспечивается бикарбонатами сока поджелудочной железы. Только тогда возникает возможность адекватной гидролизации липидов панкреатическими липазами и колипазами до свободных жирных кислот и моноглицеридов. В проксимальном отделе тонкой кишки эти гидролизованные липиды включаются в мицеллы под действием желчных кислот. Затем мицеллы всасываются кишечными ворсинками эпителия и транспортируются в виде хиломикронов по кишечным лимфатическим сосудам.



Примечание: TG триглицериды, MG – моноглицериды, PL-фосфолипиды, CE – холестерол, FA -свободные жирные кислоты.

Рисунок -3 – Схема мицеллярной фазы переваривания и всасывания липидов

Для обеспечения полноценной функции кишечника в отношении переваривания и всасывания жиров определяющее значение имеет взаимодействие пяти условий:

- 1) секреция поджелудочной железой достаточного количества гидролитических ферментов (липаз), разрывающих в жирах сложноэфирные связи;
- 2) обеспечение оптимальных значений pH для липолиза;
- 3) освобождение вместе с желчью достаточного количества детергентов (холатов), создающих мицеллы, содержащие продукты липолиза (жирные кислоты, моноглицериды, лизолецитин холестерол);
- 4) захват продуктов переваривания клетками слизистой оболочки, покрывающими ворсинки тонкого кишечника;
- 5) превращение продуктов переваривания в транспортную форму, для транспорта от клеток слизистой в лимфатические сосуды и, следовательно, в кровоток

Нарушение любого из этих процессов приводит к расстройству всасывания жиров (мальабсорбция липидов), т.е. к стеатореи.

Дополнительные особенности. Было показано, что секреция панкреатического сока меняется в ответ на разные липиды: от длины цепи жирных кислот, при этом C4 наименее эффективен, а C18 — наиболее эффективен. Хотя причина такой разницы в активности не совсем ясна, считается, что она не связана с эффективностью абсорбции. Другие исследования показали, что интрадуоденальное введение пропионата (C3) более эффективно, чем олеата (C18), в стимуляции секреции ацинарных клеток. Причина различий между двумя исследованиями не совсем ясна, но может быть связана с видами, поскольку эти эксперименты проводились на

людях, крысах и кроликах. И олеат, и нейтральные жиры стимулируют секрецию бикарбоната и жидкости, тогда как только нейтральные жиры стимулируют секрецию ферментов поджелудочной железы. Было показано, что у собак олеиновая кислота потенцирует секрецию ферментов поджелудочной железы и бикарбонатов, обусловленных подкислением белка. Жировые эмульсии, вводимые находящимся в сознании крысам, вызывали 3-кратное увеличение секреции белка поджелудочной железой. Способ введения жиров также влияет на секрецию поджелудочной железы. Внутривенное введение жира не вызывало панкреатической секреции, тогда как интрадуоденальное введение приводило к повышению секреции белка, бикарбонатов и жидкости. Введение жировых эмульсий повышает уровень ССК и секретина в плазме. Опосредованная жиром секреция поджелудочной железы блокировалась проглумидом, антагонистом рецептора ССК, что свидетельствует о важности ССК для стимуляции секреции поджелудочной железы. И С12, и С18 жирные кислоты усиливают эффекты секретин-индуцированной секреции бикарбоната. У людей введение различных концентраций олеиновой кислоты в двенадцатиперстную кишку индуцирует панкреатическую секрецию, хотя порог стимуляции ССК намного ниже, чем для секретина. Высвобождение секретина физиологически важно, поскольку введение антисекретинных антител крысам, находящимся в сознании, значительно снижает секрецию белка и бикарбоната, опосредованного жиром. Критическая длина цепи жирной кислоты С12 была необходима для высвобождения ССК из клеток STC-1, линии клеток нейроэндокринной опухоли. Жирные кислоты с менее чем десятью атомами углерода не усиливали секрецию. Эта зависимость от длины цепи жирной кислоты аналогична наблюдаемой ранее для *in vivo*. Высвобождение ССК у человека. В дополнение к длине углеродной цепи жирной кислоты свободный карбоксильный конец также важен, поскольку этерификация карбоксильного конца отменяет секрецию ССК, в то время как модификация метильного конца не оказывает никакого эффекта. Были идентифицированы два рецептора клеточной поверхности, и было показано, что они способствуют высвобождению ССК, опосредованному жиром. У мышей с глобальной делецией GPR40 наблюдается частичное снижение секреции ССК после введения жирных кислот. Недавно обнаруженный иммуноглобулин-подобный домен, содержащий рецептор (ILDR), экспрессируется в двенадцатиперстной кишке в подтипе EECs, известном как I-клетки, которые секретинируют ССК. ILDR, по-видимому, играет существенную роль в стимулированном жиром высвобождении ССК, поскольку делеция ILDR у мышей полностью устраняет стимулированную жирными кислотами секрецию ССК.

Таким образом, жиры и жирные кислоты являются важными регуляторами секреции поджелудочной железы. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что степень активации ацинарных и протоковых

клеток могут варьироваться в зависимости от вида животных и способа введения жира.

Вклад белков, пептидов и аминокислот в секрецию поджелудочной железы. Исследования, проведенные на собаках, крысах и людях, показали, что белки, пептиды и аминокислоты стимулируют секрецию поджелудочной железы. У крыс такие белки, как казеин, стимулируют секрецию поджелудочной железы пропорционально их способности ингибировать трипсин. Однако у собак интактные непереваренные белки, такие как казеин, альбумин и желатин, не стимулировали секрецию поджелудочной железы, тогда как расщепление этих белков протеазами было очень эффективным. Напротив, исследования на крысах показали, что введение гидролизованного казеина в кишечник вызывало меньший ответ, чем некоторые другие белки, которые сильно стимулировали секрецию ферментов поджелудочной железы, что позволяет предположить, что аминокислотный состав белка имеет значение для определения степени стимуляции.

Хотя внутривенное вливание аминокислот у людей стимулировало ферменты поджелудочной железы и секрецию бикарбоната, смесь L-аминокислот при внутривенном введении собакам не была эффективной. В отличие от внутривенной инфузии, интрадуоденальная доставка аминокислот у собак индуцировала панкреатическую жидкость, секрецию бикарбонатов и белков, что было сравнимо с элементарной диетой, что свидетельствует о важности пути введения для секреции поджелудочной железы. Только L-аминокислоты стимулируют секрецию поджелудочной железы, что согласуется с общей физиологической важностью этих стереоизомеров. Из всех аминокислот наибольшей эффективностью обладают ароматические аминокислоты, такие как фенилаланин и триптофан. Подкисление препаратов аминокислот и пептидов соляной кислотой потенцирует бикарбонатный ответ, но на секрецию ферментов поджелудочной железы не влияет, кроме того, что наблюдается в отсутствие кислоты. Ароматические аминокислоты способны индуцировать максимальный секреторный ответ, поскольку потенцирования секреции ферментов поджелудочной железы не наблюдается, когда аминокислоты или пептиды вводят одновременно с липидными молекулами, такими как олеат или моноолеин. Секреторный ответ поджелудочной железы на интрадуоденальное введение аминокислот, по-видимому, зависит от концентрации. Минимальная концентрация 8 мМ необходима для стимуляции большинством аминокислот, хотя более сильнодействующие ароматические аминокислоты, такие как триптофан, стимулируют секрецию даже в таких низких концентрациях, как 3 мМ. Длина кишечника, подвергающегося воздействию аминокислот, также играет решающую роль в секреции поджелудочной железы. У собак экспозиция первых 10 см была наименее эффективной, в то время как перфузия всего кишечника приводила к значительному выбросу ферментов, что свидетельствует о том, что реакция поджелудочной железы зависела от всей

нагрузки питательными веществами, а не только от их концентрации. Большинство стимулов, ответственных за стимуляцию поджелудочной железы, возникают в проксимальном отделе тонкой кишки. У людей, аминокислоты стимулировали секрецию поджелудочной железы только при перфузии в двенадцатиперстную кишку, при перфузии в подвздошной кишке ответ не наблюдался. Следовательно, как и в случае с жирами, первичные механизмы, стимулирующие секрецию поджелудочной железы, ограничены проксимальными отделами тонкой кишки. Количество бикарбоната, высвобождаемого при внутриспросветном введении триптофана, аналогично количеству, вырабатываемому максимальными дозами экзогенно введенного ССК, что указывает на то, что высвобождение ССК триптофаном приводит к секреции поджелудочной железы. Точно так же интрадуоденальное введение экстрактов печени у собак опосредовало высвобождение ССК наряду с панкреатическими ферментами и секрецией бикарбоната, оба из которых были заблокированы антагонистами рецепторов ССК. Желчные кислоты, высвобождаемые из желчного пузыря, могут значительно ингибировать стимуляцию поджелудочной железы, вызванную внутриспросветными аминокислотами. Это ингибирование секреции поджелудочной железы желчными кислотами, по-видимому, связано с ингибированием высвобождения ССК и служит механизмом обратной связи в регуляции функции поджелудочной железы и желчного пузыря. Используя чувствительный биотест для измерения ССК, было показано, что один из путей, посредством которых белки стимулируют высвобождение ССК, заключается в их способности ингибировать внутриспросветную активность трипсина. Другим механизмом, с помощью которого ароматические аминокислоты опосредуют высвобождение ССК, является активация рецептора, чувствительного к кальцию (CaSR), известного сенсора питательных веществ. В дополнение к стимуляции высвобождения гормонов, таких как ССК и секретин, аминокислоты также активируют холинергические нервные механизмы, которые регулируют секрецию бикарбоната поджелудочной железой.

Роль желчи и желчных кислот в секреции поджелудочной железы. Желчь вырабатывается гепатоцитами в виде сложной смеси желчных кислот, холестерина и органических молекул. Желчь хранится и концентрируется в желчном пузыре и выделяется в двенадцатиперстную кишку при поступлении химуса. Желчные кислоты, такие как холат, дезоксихолат и хенодезоксихолат, конъюгированы с аминокислотами глицина или таурина, что увеличивает их растворимость. В кишечнике желчные кислоты способствуют эмульгированию и всасыванию жирных кислот, моноацилглицеролов и липидов и стимулируют липолиз, способствуя связыванию панкреатической липазы с ее колипазой. В исходных условиях интрадуоденальное введение физиологических концентраций желчи или соли желчных кислот таурохолата натрия приводит к повышению секретина плазмы и стимуляции секреции жидкости поджелудочной железы у кошек.

Секретин высвобождается только в ответ на перфузию таурохолата натрия в двенадцатиперстной кишке. Перфузия верхних отделов тощей кишки приводила к значительному уменьшению ответа поджелудочной железы, в то время как при перфузии подвздошной кишки никакого ответа не наблюдалось. Секретия панкреатической жидкости стимулировалась свободной ионизированной формой таурохолата и не зависела от его детергентных свойств. У людей вливание бычьей желчи увеличивало высвобождение секретина наряду с экзокринной секрецией поджелудочной железой жидкости, бикарбоната и ферментов. Было показано, что помимо секретина инфузия бычьей желчи и желчных кислот у людей и собак стимулирует высвобождение нескольких гормонов и нейропептидов, таких как ССК, нейротензин, VIP, желудочный ингибирующий пептид (GIP), PP и соматостатин. Высвобождение жидкости и бикарбоната усиливалось, когда в плазме присутствовали повышенные уровни VIP, что свидетельствует о том, что желчь активирует пептидергические нервы, что приводит к секреции поджелудочной железы. Кроме того, холинергические механизмы также важны, поскольку атропин блокирует экзокринную секрецию поджелудочной железы, стимулированную желчью и таурохолатом. Состав желчи играет важную роль в механизмах, регулирующих этот секреторный ответ, поскольку наблюдались некоторые различия в гидрокинетических и экболических реакциях при введении желчи по сравнению с различными желчными кислотами. Однако стимулирующий эффект желчных кислот на секрецию жидкости поджелудочной железы не наблюдался в присутствии пищеварительного внутрипросветного содержимого. В некоторых исследованиях, где желчные кислоты вводили одновременно с аминокислотами или жирами, наблюдалось ингибирование секреции ферментов поджелудочной железы. Механизм, лежащий в основе этого наблюдения, до конца не ясен, хотя возможно, что желчные кислоты ингибируют высвобождение ССК по механизму отрицательной обратной связи, что помогает расслабить и наполнить желчный пузырь. Химическая секвестрация желчных кислот у собак увеличивала высвобождение ССК и секрецию ферментов поджелудочной железы в ответ на аминокислоты, а добавление таурохолата обращало этот эффект вспять. Длительное отведение желчи у собак также увеличивало базальную и стимулированную олеатами жидкость поджелудочной железы, бикарбонаты. Другие исследования показали, что хенодезоксихолат, содержащий желчные кислоты, при инфузии у людей ингибирует опорожнение желчного пузыря, стимулированное бомбезином и ССК, наряду с повышением уровня ССК в плазме. Эти результаты привели авторов к гипотезе о том, что хенодезоксихолат с помощью еще неизвестного механизма снижает чувствительность желчного пузыря к стимуляции бомбезином и ССК. Дополнительные эксперименты показали, что некоторые соли желчных кислот стимулируют секрецию бикарбонатов за счет высвобождения ССК, тогда как другие соли желчных кислот ингибируют экзокринную секрецию. Было предложено два

ингибирующих механизма: один зависит от стабилизации просветных протеаз, а другой не зависит от активности протеазы. $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ - котранспортер, играющий ключевую роль в регуляции поступления Cl^- с базолатеральной поверхности ацинарных клеток.

Физиологическая роль желчи и солей желчных кислот в регуляции секреции поджелудочной железы до конца не изучена и, по-видимому, зависит от множества факторов, в том числе от химических свойств солей желчных кислот, оцениваемой модели животного и состояния изучаемого животного во время приема пищи.

Фаза поглощенных питательных веществ. Как только питательные вещества всасываются из просвета кишечника, они могут напрямую стимулировать секрецию поджелудочной железы как часть фазы всасывания питательных веществ. Питательные вещества могут либо напрямую стимулировать ацинарные клетки поджелудочной железы, либо косвенно активировать гормональные и нервные пути для дальнейшей регуляции экзокринной секреции. В отличие от интрадуоденального введения аминокислот, которое вызывает значительное увеличение секреции поджелудочной железы, внутривенное введение аминокислот стимулирует секрецию трипсина и химотрипсина, но не липазы или амилазы. Менее известно о липидах и глюкозе, хотя они, по-видимому, практически не влияют на секрецию поджелудочной железы.

Обратная регуляция панкреатической секреции. Концепция обратной связи регуляции секреции поджелудочной железы возникла в результате серии исследований, демонстрирующих, что инстиляция ингибитора трипсина в верхний отдел тонкой кишки или хирургическое отведение желчно-панкреатического протока с удалением желчи и панкреатического сока из двенадцатиперстной кишки крыс стимулировало секрецию ферментов поджелудочной железы. И наоборот, введение трипсина в двенадцатиперстную кишку во время отведения желчно-панкреатического сока подавляло высвобождение ферментов поджелудочной железы. Таким образом, концентрация протеаз в верхнем отделе тонкой кишки, по-видимому, тесно связана с секрецией поджелудочной железы через систему отрицательной обратной связи, в которой активные протеазы в двенадцатиперстной кишке ограничивают секрецию поджелудочной железы, но сниженная активность протеаз стимулирует секрецию поджелудочной железы. В отсутствие протеаз рилизинг-фактор ССК может стимулировать клетки ССК, но в присутствии протеаз рилизинг-факторы инактивируются, и секреция ССК низка. Было показано, что регуляция секреции поджелудочной железы с отрицательной обратной связью существует у многих видов, хотя другие протеазы, такие как эластаза, могут играть более важную роль в регуляции секреции поджелудочной железы у людей.

Положительная обратная связь: Мониторный пептид секретируется ацинарными клетками и непосредственно стимулирует клетки ССК в тонком кишечнике и усиливает секрецию поджелудочной железы после ее инициации. Отрицательная обратная связь: чувствительные к трипсину факторы высвобождения ССК продуцируются кишечником и стимулируют секрецию ССК, когда трипсин временно поглощается поглощаемым белком или другими «ингибиторами» трипсина. На экзокринную секрецию поджелудочной железы также влияет механизм положительной обратной связи. Мониторный пептид представляет собой пептид из 61 аминокислоты, продуцируемый ацинарными клетками поджелудочной железы и обладающий активностью высвобождения ССК. Хотя мониторный пептид обладает умеренной способностью ингибировать трипсин, его способность стимулировать ССК не зависит от этого действия, поскольку мониторный пептид может напрямую стимулировать секрецию ССК из изолированных клеток ССК *in vitro*. Мониторный пептид секретируется в панкреатический сок, следовательно, он не стимулирует секрецию ССК, если не происходит панкреатическая секреция. Таким образом, мониторный пептид не может объяснить увеличение ССК во время отведения желчи и панкреатического сока, но он может служить для усиления секреции поджелудочной железы после того, как процесс был инициирован.

Клинически значимый итог обсуждения

Существенное значение в нарушениях пищеварения имеет липолиз. Липолиз обеспечивается следующими процессами: состоянием секреции липолитических ферментов поджелудочной железой, в сочетании с бикарбонатной емкостью сока поджелудочной железы, присутствием холатов, состоянием механизмов адсорбции (удержания на поверхности мицелл), как и абсорбции (поглощением внутрь клетки) энтероцитов и формированием транспортных форм липидов в виде хиломикронов. Нарушение любого из этих процессов приводит к расстройству всасывания жиров (мальабсорбция липидов), т.е. к стеаторее. Таким образом сама стеаторея не отличается высокой специфичностью в отношении оценки состояния секреции поджелудочной железы.

Координация с другими функциями желудочно-кишечного тракта

Экзокринная секреция поджелудочной железы представляет собой высокоинтегрированный процесс, опосредованный нервными и гормональными сигналами, поступающими из кишечника, а также факторами, секретируемыми другими тканями, и гормонами, выделяемыми панкреатическими островками. Секреторные пути могут быть стимулирующими или ингибирующими по своей природе и представляют собой строго регулируемую систему, которая реагирует на сигналы, поступающие с пищей. Агенты, которые модулируют экзокринную секрецию поджелудочной железы, обсуждаются ниже.

Нейронные механизмы. Поджелудочная железа иннервируется парасимпатическими нервными волокнами, постганглионарными симпатическими нейронами, а также сетью внутривисцеральных нервов. Вместе эти нервы регулируют экзокринную функцию поджелудочной железы, высвобождая нейротрансмиттеры, такие как ацетилхолин, серотонин и нейропептиды, такие как VIP, GRP и нейропептид Y (NPY). Ганглии поджелудочной железы получают входные данные от пре- и постганглионарных нервных волокон и регулируют экзокринную и эндокринную секрецию. Интрависцеральные постганглионарные нейроны активируются центральным входом во время мозговой фазы и вагусными ответами, инициируемыми во время желудочной и кишечной фаз стимуляции. Они стимулируют секрецию ферментов и бикарбонатов главным образом за счет высвобождения ацетилхолина, который активирует мускариновые рецепторы, расположенные на ацинарных и протоковых клетках. Дорсальный комплекс блуждающего нерва (*nervus vagus*) в стволе головного мозга состоит из ядра одиночного пути (NTS) и дорсального двигательного ядра блуждающего нерва (DMV) и осуществляет парасимпатический контроль секреции поджелудочной железы. Сигналы, передаваемые сенсорными афферентными волокнами блуждающего нерва, иннервирующими поджелудочную железу, сначала обрабатываются в NTS, который затем проецируется на преганглионарные моторные нейроны DMV. DMV получает входные данные из других областей мозга, таких как гипоталамус, и от многочисленных гормонов и нейропептидов через афферентную часть блуждающего нерва. Парасимпатические преганглионарные эфферентные блуждающие нервы, иннервирующие поджелудочную железу, берут начало в основном из DMV и заканчиваются в ганглии поджелудочной железы. Электрическая и химическая стимуляция DMV вызывает быструю панкреатическую секрецию, и этот ответ подавляется ваготомией или блокадой мускариновых рецепторов атропином. Было высказано предположение, что холинергические нейроны блуждающего нерва опосредуют секрецию поджелудочной железы при низких дозах кишечных стимуляторов, тогда как гормоны опосредуют реакцию при высоких нагрузках кишечных стимулов. Экзокринная часть поджелудочной железы регулируется непосредственно блуждающим нервом. Исследования на мышах с нокаутом мускариновых рецепторов показали, что рецепторы M1 и M3 опосредуют высвобождение амилазы из рассеянных ацинусов. Вполне вероятно, что рецепторы M3 более значимы с физиологической точки зрения, поскольку уровень экспрессии рецепторов M3 был значительно выше в ацинарных клетках, а рецепторы M1 оказывали лишь незначительное влияние на секрецию бикарбоната у собак, находящихся в сознании. Блуждающий нерв также обладает метаботропными глутаматными рецепторами группы II, которые связаны в первую очередь с G i/o. Эти рецепторы расположены на возбуждающих и тормозных пресинаптических окончаниях нейронов DMV, проецирующих

поджелудочную железу, которые также активируются ССК и панкреатическим полипептидом. Таким образом, в дополнение к γ -аминомасляной кислоте глутамат также модулирует экзокринную секрецию поджелудочной железы через отдельные нейроны блуждающего нерва.

Детализация действия холецистокинина (ССК). Рецепторы холецистокинина, или рецепторы ССК, представляют собой группу рецепторов, относящихся к G-белкам, которые связывают пептидные гормоны холецистокинин (ССК) и гастрин. Существует два различных подтипа ССК- А и ССК- В, или ССК- 1 и ССК- 2. В регуляции секреции поджелудочной железы принимает участие ССК-А, кроме того, этот гормон индуцирует опорожнение желчного пузыря и ингибирует перистальтику кишечника. ССК-А воздействует на секрецию поджелудочной железы посредством прямого воздействия на ацинарные клетки поджелудочной железы и косвенного воздействия на блуждающий нерв. Однако эффекты на блуждающий нерв сложны, и реакция возбуждения нейронов в DMV, по-видимому, определяется их пространственным положением.

Обратим внимание на воздействие ССК на перистальтику кишечника, т.е. между секреторной функцией поджелудочной железы и моторикой желудочно-кишечного тракта имеются тесные взаимодействия. При этом, моторика характеризуется четкой периодичностью т.е. ритмом, который проявляется в виде моторного мигрирующего комплекса (ММК). На рисунке 4 представлена общая схема координации моторики и секреции органов пищеварения.

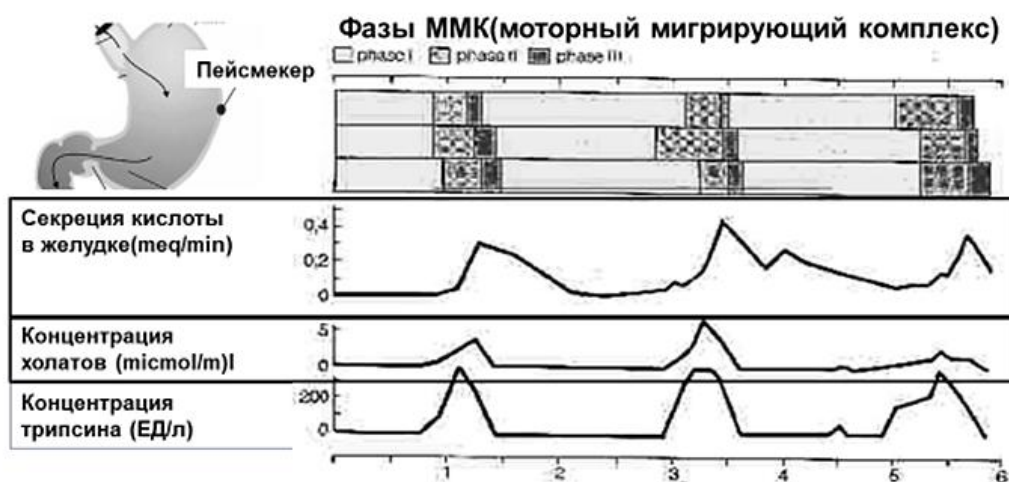


Рисунок 4 – Общая схема координации моторики и секреции органов пищеварения

Комментарий. Как видно на рисунке имеется согласованность в фазовом ритме ММК, секреции кислоты в желудке, поступления желчи в 12-ти перстную кишку и панкреатического сока.

Другие модуляторы экзокринной секреции поджелудочной железы.

Вазоактивный кишечный пептид (VIP/ВИП). ВИП представляет собой нейропептид из 28 аминокислот, который встречается во всем организме. Иммуноцитохимические данные свидетельствуют о том, что ВИП локализуется в нервных волокнах поджелудочной железы и функционирует как нейротрансмиттер блуждающего нерва. Небольшие прозрачные везикулы присутствовали в VIP-позитивных нервах, указывая на то, что эти нейроны имеют холинергическую природу. В нормальной поджелудочной железе человека вегетативные ганглии получают обильный запас VIP-позитивных волоконных сплетений и VIP-позитивных нервов и, по-видимому, иннервируют ацинарные клетки, протоки и кровеносные сосуды. Эффекты VIP особенно заметны у свиней, поскольку перфузия поджелудочной железы антителами к VIP ингибирует секрецию жидкости и бикарбоната, а лечение крыс антагонистом VIP снижает секрецию бикарбоната, сопровождающуюся депрессией сосудов, что еще раз подтверждает прямую связь. Рецепторы VIP с высоким и низким сродством были идентифицированы на панкреатических ацинарных мембранах. Эффекты ВИП ослаблялись соматостатином и галанином, которые снижали опосредованное ВИП выделение жидкости и белка. Одной из основных функций VIP, по-видимому, является увеличение кровотока за счет вазодилатации, в результате чего трудно оценить его влияние на секрецию поджелудочной железы независимо от кровотока в поджелудочной железе.

Пептид, высвобождающий гастрин (GRP). Пептид, высвобождающий гастрин, представляет собой нейропептид из 27 аминокислот, который присутствует в постганглионарных афферентах блуждающего нерва и был обнаружен в нейронах, иннервирующих поджелудочную железу кошек, свиней, грызунов и человека. Рецепторы, реагирующие на GRP, были идентифицированы в мембранах поджелудочной железы и раковых клетках крыс, где они опосредуют секрецию ферментов. Несколько исследований на разных видах животных показали, что GRP модулирует экзокринную секрецию. Вагусная стимуляция поджелудочной железы свиньи приводила к высвобождению GRP, что усиливало экзокринную секрецию поджелудочной железы.

Другие пептидные нейротрансмиттеры, модулирующие панкреатическую экзокринную секрецию. PACAP: полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза (PACAP), был идентифицирован в нервных волокнах и интрапанкреатических ганглиях у грызунов. Нейротензин широко экспрессируется в центральной нервной системе, а также присутствует в нервах поджелудочной железы. Он стимулирует секрецию амилазы, и его эффекты усиливаются карбахолом (холинергическим агонистом), секретинном и церулином (аналог ССК). Субстанция P экспрессируется в перидуктальных нервах поджелудочной железы морской свинки и ингибирует протоковую секрецию бикарбоната, модулируя рецепторы нейрокинина 2 и 3. CGRP: CGRP представляет собой

пептид из 37 аминокислот, присутствующий в центральных и периферических нейронах. Взаимодействие CGRP с рецепторами ацинарных клеток морской свинки приводило к высвобождению амилазы, хотя его эффект был не таким мощным, как VIP. В препаратах ацинарных клеток крыс CGRP ингибировал высвобождение амилазы по механизму, включающему холинергические (мускариновые) нервные пути. NPY: NPY, пептид из 36 остатков, экспрессируется в интрапанкреатических ганглиях и нервных волокнах, окружающих экзокринную ткань поджелудочной железы. NPY ингибирует ССК- и вагус-опосредованную секрецию амилазы из интактной поджелудочной железы и долек, но не из диспергированных ацинусов, указывая на то, что его действия опосредованы нейронами, иннервирующими экзокринную часть поджелудочной железы. Пептид гистидин-изолейцин: пептид гистидин-изолейцин (PHI) представляет собой пептид из 27 аминокислот с N-концевым гистидином и C-концевым изолейцином, полученный из той же молекулы-предшественника, что и VIP. Сообщалось о том, что он стимулирует нервы и ганглии поджелудочной железы и стимулирует секрецию жидкости и бикарбоната зависимым от цАМФ образом.

Гормоны, стимулирующие экзокринную панкреатическую секрецию. Холецистокинин (ССК): ССК высвобождается из специализированных энтероэндокринных клеток (I-клеток), расположенных в основном в верхних отделах тонкой кишки. Свойства ССК описаны выше. Секретин. Секретин представляет собой гормон из 27 аминокислот, высвобождаемый S-клетками тонкого кишечника. Высвобождение секретина стимулируется во время кишечной фазы при поступлении желудочного сока и поглощенных жирных кислот в двенадцатиперстную кишку. Он увеличивает секрецию жидкости и бикарбонатов и является одним из наиболее мощных стимуляторов секреции поджелудочной железы. У людей болюсные инъекции секретина в дозе 0,125 пмоль/кг стимулировали секрецию жидкости и бикарбоната. Хотя секретин считается единственным наиболее мощным стимулятором секреции бикарбоната поджелудочной железы, инфузия экзогенного секретина, эквивалентного уровням в крови после приема пищи, вызывала только 10% максимальной секреции бикарбоната поджелудочной железой, что позволяет предположить, что другие гормоны и нейротрансмиттеры играют важную роль в постпрандиальной секреции бикарбоната поджелудочной железой у людей. Секретиновые рецепторы локализованы в ацинарных и протоковых клетках поджелудочной железы крысы. Стимуляция электрическим полем изолированной перфузируемой поджелудочной железы крыс продемонстрировала, что экзокринная секреция, опосредованная секретинном, была чувствительна к блокаде тетродотоксином и атропином, что также свидетельствует о холинергической регуляции. Глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1). GLP-1 представляет собой пептид из 29 аминокислот, который продуцируется энтероэндокринными клетками в дистальном отделе тонкой кишки. В настоящее время показано, что рецептор GLP-1 (GLP-1R)

экспрессируется как в ацинарных клетках, так и в островках поджелудочной железы. GLP-1 стимулировал высвобождение амилазы у мышей дикого типа, но не у мышей с нокаутом GLP-1R, посредством цАМФ-зависимого механизма. Предсердный натрийуретический фактор (ANF) и С-натрийуретический пептид (CNP). Предсердный натрийуретический фактор представляет собой пептидный гормон, который секретируется при растяжении предсердий и регулирует артериальное давление и объем путем ингибирования реабсорбции натрия почками. Инъекция человеческого ANF у собак индуцировала секрецию бикарбоната, но не натрия или белка. ANF также стимулирует фосфоинозитид-зависимый путь, опосредованный рецептором натрийуретического пептида поджелудочной железы-С (NPR-C), у крыс, вызывая выделение жидкости и белка. Инсулин модулирует экзокринную функцию поджелудочной железы, а инсулиновые рецепторы присутствуют в высокой плотности на базолатеральных поверхностях ацинарных клеток. Инсулин увеличивает синтез и секрецию ферментов поджелудочной железы, а его эффекты усиливаются ССК и секретинном. Бомбезин. Эффекты бомбезина на экзокринную секрецию поджелудочной железы, по-видимому, различаются в зависимости от вида. У свиней введение бомбезина отдельно или в комбинации с секретинном индуцирует белок, но не секрецию жидкости. У морских свинок бомбезин очень эффективно индуцировал высвобождение бикарбоната из междольковых протоков, и этот эффект блокировался антагонистом рецептора GRP. Введение бомбезина крысам приводило к гипертрофии поджелудочной железы с увеличением массы поджелудочной железы, содержания белка, РНК и ферментов, и этот эффект не регулировался ССК или секретинном.

Гормоны, ингибирующие экзокринную панкреатическую секрецию. Пептид YY или панкреатический пептид. Семейство пептидов NPY состоит из трех гормонов: NPY, PYY и PP (95, 357). Все три пептида содержат 36 остатков, некоторые из которых являются тирозинами и имеют общий третичный структурный мотив, известный как PP-складка. N-концевые аминокислоты PYY и NPY могут расщепляться пептидазами с образованием укороченных форм PYY 3-36 и NPY 3-36., которые являются биологически активными. NPY был локализован в симпатических нервах поджелудочной железы. Уровни PYY в крови повышаются после приема пищи и после инфузии жирных кислот в дистальный отдел тонкой кишки. Физиологически значимые концентрации PYY в кровотоке ингибируют секрецию поджелудочной железы, стимулированную приемом пищи и гормонами. Внутривенное введение PYY значительно снижает секрецию секретина и секретина плюс ССК-опосредованного белка поджелудочной железы и жидкости, что сопровождается снижением панкреатического кровотока. Секреция PP также стимулируется приемом пищи и может быть воспроизведена интрадуоденальным введением кислоты, ароматических аминокислот или жирных кислот. Соматостатин. Соматостатин состоит из 14 или 28 аминокислот и продуцируется δ -клетками островков поджелудочной

железы. Он также секретируется некоторыми клетками кишечника и нейронами гипоталамуса. Он высвобождается в кровь после еды, но действует в основном через паракринный механизм. Он оказывает широкое ингибирующее действие на высвобождение нескольких гормонов и их органов-мишеней. Соматостатин и его аналоги ингибировали секретин- и ССК-индуцированную секрецию белков дозозависимым образом. Низкие дозы соматостатина оказывали более сильное ингибирующее действие на стимулированную ССК секрецию поджелудочной железы по сравнению с секретин, стимулируемой секретин. Опосредованное соматостатином ингибирование секретин-стимулированной секреции жидкости и белка не зависело от денервации, что позволяет предположить, что экстрапанкреатические нервы не вовлечены. Галанин. Галанин представляет собой пептид из 29 аминокислот, который играет различные роли, включая ингибирование секреции инсулина, соматостатина и РР поджелудочной железой). Он обнаружен в секреторных гранулах центральных и периферических нейронов, что позволяет предположить, что он действует как нейротрансмиттер. Галанин ингибировал устойчивую фазу высвобождения амилазы, стимулируемую карбахолом, предполагая, что он ослабляет холинергическое действие. Панкреастатин. Панкреастатин образуется в результате расщепления хромогранина А и экспрессируется во многих нейроэндокринных тканях. Он был локализован в клетках протоков экзокринной части поджелудочной железы, и его многочисленные функции включают ингибирование экзокринной секреции поджелудочной железы. Первоначальные исследования показали, что панкреастатин ингибирует постпрандиальную секрецию жидкости и белка у крыс с отведением желчи и панкреатического сока. Не наблюдалось влияния на базальную секрецию, секрецию, стимулированную секретин, у крыс, находящихся в сознании, или секрецию, стимулированную ССК, из рассредоточенных ацинусов. Глюкагон. Хотя этот пептид сам по себе не влиял на концентрацию амилазы в плазме, он ослаблял высвобождение амилазы в плазме, опосредованное ССК. Гхерелин (Грелин). Гхерелин представляет собой орексигенный гормон из 28 аминокислот, высвобождаемый эндокринными клетками желудка в условиях голодания. Грелин стимулирует секрецию кислоты оксинтетическими клетками в желудке, а уровень грелина в плазме повышается непосредственно перед едой, что указывает на его роль в модулировании пищевого поведения. В поджелудочной железе как грелин, так и его рецептор были идентифицированы в ацинусах путем оценки экспрессии белка и мРНК. Экспрессия грелина не изменялась при ингибировании желудочной кислоты, остром панкреатите или голодании, хотя его рецептор активировался ингибированием желудочной кислоты и подавлялся во время острого панкреатита. Лептин. Лептин представляет собой орексигенный пептид с молекулярной массой 16 кДа, который секретируется адипоцитами и регулирует энергетический гомеостаз, уменьшая потребление пищи и увеличивая расход энергии. В поджелудочной железе внутривенное или

внутрибрюшинное введение лептина снижало базальную и стимулированную ССК продукцию белка *in vivo*. Этот эффект ослаблялся блокадой рецептора ССК-1, ваготомией и предварительной обработкой капсаицином, что позволяет предположить, что он ингибирует экзокринную секрецию поджелудочной железы через зависимый от ССК вагусный путь. Лептин не оказывал влияния на рассредоточенные ацинусы *in vitro*, что еще раз подтверждает нейронный механизм действия. Напротив, интрадуоденальная инфузия лептина у голодающих крыс увеличивала продукцию панкреатического белка, возможно, за счет повышения уровня ССК в плазме, что приводило к активации сенсорных нейронов. Адреномедуллин Адреномедуллин локализован вместе с РР в F-клетках панкреатических островков и ингибирует инсулин. В одном исследовании он взаимодействовал непосредственно с ацинарными клетками и ингибировал стимулированное ССК высвобождение панкреатической амилазы. Механизм действия адреномедуллина изучен недостаточно.

Итог обсуждения раздела

Экзокринная секреция поджелудочной железы представляет собой сложный процесс, который инициируется видом и запахом пищи и продолжается до тех пор, пока пища не попадет в двенадцатиперстную кишку. На каждом уровне переваривания пищи этот процесс регулируется различными стимулами, влияющими на нейрональные и гормональные пути. Эти пути являются как стимулирующими, так и ингибирующими и оптимизируют высвобождение ферментов, бикарбонатов и жидкости. В клинической практике используется стимуляция секретинном для оценки ПЭН. У практически здоровых лиц стимуляция секретинном показала следующие значения: средние значения скорости секреции и пиковое время секреции составили $8,18 \pm 1,11$ мл / мин, $5,76 \pm 1,71$ мин. Эти результаты получены с применением секретин-усиленной магнитно-резонансной холангио-панкреатографии (MRCP) (Bian Y, Wang L, Chen C, et al. 2013). У детей (возраст 6-15 лет) имеются следующие показатели: медиана общего объема секрета панкреас, после введения секретина, составила 79 мл (5-й и 95-й перцентили - 43 и 123 мл), и медиана скорости секреции — 5,1 мл/мин (диапазон: 2–9,4 мл/мин; 5-й и 95-й перцентили) (Trout, Andrew T.; Serai, Suraj D., 2018).

Список основных публикаций к разделу

1. Bernstein, A. *Medicine in the Talmud* / A Bernstein, HC Bernstein // *Calif Med.* – 1951, № 74. – P. 267–268.
2. Pandol SJ. *The Exocrine Pancreas* / SJ. Pandol // San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences. - 2010. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54127/>.

3. Longnecker, Daniel S. 2021. Anatomy and Histology of the Pancreas / Daniel S. Longnecker // Pancreapedia : Exocrine Pancreas Knowledge Base Version 2.0. – 2021.
4. Gray's anatomy : the anatomical basis of clinical practice (40th ed.) / Susan Standring [et al.] // London: Churchill Livingstone. – 2008.
5. Noh, TH Laparoscopic treatment of annular pancreas in adults: report of a case / Korean Journal of Hepato-biliary-pancreatic Surgery // 2012, № 16 (1). – P. 43–45.
6. The Main Anatomical Variations of the Pancreatic Duct System: Review of the Literature and Its Importance in Surgical Practice / I. Dimitriou [et al.] // Journal of Clinical Medicine Research, North America. - 2018, Vol. 10. - № 5. P. 370-375.
7. Palade, G. Intracellular aspects of the process of protein synthesis / G. Palade // Science. – 1975, № 189(4200). - P. 347–358.
8. Case, R.M. Synthesis, intracellular transport and discharge of exportable proteins in the pancreatic acinar cell and other cells / R.M. Case // Biol Rev Camb Philos Soc. – 1978, № 53(2). – P.211–354.
9. Petersen, O.H. Polarized calcium signaling in exocrine gland cells / O.H. Petersen, A.V. Tepikin // Annu Rev Physiol. – 2008, № 70. – 273 p.
10. Ghodeif, AO Pancreatic Insufficiency / Ghodeif AO, Azer SA. // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2022. - Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555926/>.
11. Mediators of exocrine pancreatic secretion induced by intraduodenal application of bile and taurodeoxycholate in man / RL Riepl [et al.] // Eur J Med Res. – 1997, № 2(1). – P. 23-29.
12. Cell Physiology of Pancreatic Ducts. In: Physiology of the Gastrointestinal Tract / BE Argent [et al.] // Elsevier. – 2006. - P. 1371-1396.
13. Hiroshi, Ishiguro Regulation of Pancreatic Fluid and Electrolyte Secretion / Hiroshi Ishiguro, Makoto Yamaguchi, and Akiko Yamamoto // Pancreapedia : Exocrine Pancreas Knowledge Base, Version 1.0. – March 29th, 2021. – P. 1-5.
14. Amino acid transporters expression in acinar cells is changed during acute pancreatitis. / I. Rooman [et al.] // Pancreatology. – 2013, № 13. – P. 475-485.
15. Bauduin, H. Energy sources for protein synthesis and enzymatic secretion in rat pancreas in vitro / H Bauduin, M Colin, JE. Dumont // Biochim Biophys Acta. -1969, № 174. – P. 722-733.
16. F1F0-ATP Synthase Inhibitory Factor 1 in the Normal Pancreas and in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Effects on Bioenergetics / H Tanton [et al.] // Invasion and Proliferation. Front Physiol. – 2018, № 9. – 833 p.
17. Criddle, David N. Bioenergetics of the Exocrine Pancreas: Physiology to Pathophysiology / David N. Criddle, Alexei V. Tepikin // Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base, Version 1.0. - December 31st, 2020.

18. Quantification of pancreatic exocrine function of chronic pancreatitis with secretin-enhanced MRCP / Y. Bian [et al.] // World J Gastroenterol. – 2013, № 19(41). – P.7177-7182. - doi: 10.3748/wjg.v19.i41.7177. PMID: 24222963.
19. Trout, Andrew T. More Prospective Assessment of Normal Pancreatic Secretory Function Measured by MRI in a Cohort of Healthy children / Andrew T. Trout, Suraj D. Serai, Lin Fei // American Journal of Gastroenterology. – 2018, № 113(9). – P. 56-59.

5. ПАНКРЕАТИЧЕСКИЙ СОК(СЕКРЕТ)

Общая характеристика. Жидкость, содержащая пищеварительные ферменты, выделяемая поджелудочной железой в ответ на попадание пищи в двенадцатиперстную кишку (PubMed, раздел Медицинские предметные рубрики (MeSH, pancreatic juice).

Lopez-Miranda J, Marin C. Dietary, Physiological, and Genetic Impacts on Postprandial Lipid Metabolism. In: Montmayeur JP, le Coutre J, editors. Fat Detection: Taste, Texture, and Post Ingestive Effects. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2010. Chapter 17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53545/>

Синтез и транспорт пищеварительных ферментов

Синтез пищеварительных ферментов происходит во внутреннем пространстве шероховатого эндоплазматического ретикулума (ШЭР). Механизм трансляции матричной РНК (мРНК) клетки в экспортируемый белок объясняется сигнальной гипотезой. Основная особенность гипотезы состоит в том, что субъединицы рибосом прикрепляются к мРНК и иницируют синтез гидрофобной «сигнальной» последовательности на NH₂-конце образующихся белков. Затем этот комплекс прикрепляется к внешней поверхности эндоплазматического ретикулума, и сигнальная последовательность нацеливается на синтезируемый белок.

В экболическом секрете содержится значительное количество ферментов, которые можно разделить на следующие группы: протеолитические ферментов (в виде проферментов)- трипсин, химотрипсин, эластаза, карбоксипептидаза, эстераза; липолитические ферменты и коферменты - липаза, фосфолипаза, карбоксилэстергидролаза, колипаза, а также амилолитические - α -амилаза и нуклеазы - рибонуклеаза и дезоксирибонуклеаза.

Энзимология основных ферментов панкреатического секрета

Фермент, гидролизующий белки, был назван трипсином. Этот фермент обладает специфичностью и разрушает пептидные связи между основными аминокислотами - лизином и аргинином. Трипсин не продуцируется непосредственно клетками поджелудочной железы, а образуется из профермента (зимогена), называемого трипсиногеном, который образуется за счет ограниченного протеолиза под действием фермента энтеропептидазы.

Когда белковый материал попадает в тонкую кишку, белки, которые лишь частично перевариваются в желудке, подвергаются дальнейшей атаке протеолитическими ферментами, секретруемыми тонкой кишкой и поджелудочной железой. Эти ферменты высвобождаются в тонком кишечнике из неактивных предшественников, продуцируемых ацинарными клетками поджелудочной железы. Предшественники называются трипсиноген, химотрипсиноген, проэластаза и прокарибоксипептидаза А и В. Трипсиноген трансформируется в эндопептидазу, называемую трипсином, под действием фермента (энтерокиназы), секретруемого клетками тонкой кишки. Затем трипсин активирует предшественники химотрипсина, эластазу и карбоксипептидазы. Когда ферменты поджелудочной железы активируются в кишечнике, они превращают белки в короткие пептиды и свободные аминокислоты, которые легко усваиваются клетками кишечной стенки. Поджелудочная железа также вырабатывает белок, называемый панкреатический секреторный ингибитор трипсина (ингибитор сериновой протеазы типа Kazal), который связывается с трипсином и блокирует его активность. Ингибитор сериновой протеазы типа Kazal является одним из наиболее важных и широко распространенных семейств ингибиторов протеазы. Ингибитор секреторного трипсина поджелудочной железы (PSTI), также известный как ингибитор сериновой протеазы Kazal типа I (SPINK1), быстро связывается с трипсином, ингибирует его активность и, вероятно, защищает поджелудочную железу от преждевременной активации трипсиногена. Поэтому он рассматривается как важным фактором возникновения панкреатита. Недавние исследования показали, что PSTI/SPINK1 также участвует в саморегуляции фагоцитоза ацинарных клеток, пролиферации и роста различных клеточных линий. Кроме того, он принимает участие в ответе на воспалительный фактор или травму и тесно связан с цитруллинемией II типа у взрослых (Wang GP, Xu CS. 2010)

Карбоксипептидазы А и В являются эктопептидазами и расщепляют аминокислоты на С-конце белковых молекул, тогда как трипсин, химотрипсин и эластаза являются эндопептидазами, которые расщепляют полипептиды в специфических сайтах, образуя олигопептиды из 2-6 аминокислот (Beck IT 1973). Олигопептиды из просвета далее расщепляются как связанными со щеточной каймой, так и внутриклеточными цитозольными пептидазами (Hooton D, Lentle R, 2015)

Средняя межпищеварительная секреция панкреатического трипсина составляла 50-100 ЕД/мин, максимальный постпрандиальный выход

фермента составлял 200-1000 ЕД/мин, и 150-500 ЕД/мин секретировались в течение более длительного периода времени (Keller J, Layer P. 2005). Однако в публикациях максимальный и устойчивый постпрандиальный выход трипсина сильно различается. Большинство исследователей сообщают о максимальных постпрандиальных уровнях примерно от 200 ЕД/мин до 1000 ЕД/мин. 150 ЕД/мин до примерно 500 ЕД/мин стабильно высвобождались в двенадцатиперстную кишку в течение двух часов или дольше, в зависимости от введенной тестовой пищи.

Липаза катализирует расщепление липидов путем гидролиза сложных эфиров жирных кислот. Функция липаз важна для пищеварения и способствует всасыванию жиров в кишечнике. Липаза в основном содержится в поджелудочной железе и секретруется ею, но также обнаруживается в слюне и желудке.

Панкреатическая липаза (идентификатор PDB: 1hpl) представляет собой гидролазу эфира карбоновой кислоты. Её также обычно называют панкреатической триацилглицероллипазой , а номер класса этого фермента — ЕС 3.1.1.3.

Колипаза представляет собой белковый кофермент, необходимый для оптимальной ферментативной активности панкреатической липазы. Она секретруется поджелудочной железой в неактивной форме проколипазы, которая активируется в просвете кишечника трипсином. Её функция заключается в предотвращении ингибирующего действия солей желчных кислот на катализируемый липазой интрадуоденальный гидролиз пищевых длинноцепочечных триглицеридов.

Панкреатическая липаза активна в присутствии колипазы (которая, в свою очередь, активируется трипсином), при щелочном pH, в присутствии Ca^{2+} и солей желчных кислот (Borgström B. 1974, Lowe ME1997). Панкреатическая липаза расщепляет первую и третью эфирную связь в триглицеридах с образованием 2-моноацилглицерина и свободных жирных кислот (Canaan S, Roussel A. et all. 1999, Mattson FH, Volpenheim RA. 1964). Фосфолипаза A2 действует на вторую сложноэфирную связь в глицерофосфолипидах, образуя лизофосфолипиды и свободные жирные кислоты.

В целом, средняя межпищеварительная секреция панкреатической липазы составляла около 1000 ЕД/мин, максимальный постпрандиальный выход фермента составлял около 3000-6000 ЕД/мин, и 2000-4000 ЕД/мин секретировались в течение более длительного периода времени (Keller J, Layer P. 2005) Данные получены в результате исследований с использованием пробных блюд с калорийностью 300–600 ккал. В 2010г установлено, что максимальный постпрандиальный выход липазы составляет 9000-18000 ЕД/мин (Keller J, Layer P. 2014).

α -Амилаза (1,4- α -D-глюкан-глюканогидролаза, гликогеназа; шифр КФ — 3.2.1.1) является кальций-зависимым ферментом. К этому типу относятся амилаза слюнных желез и амилаза поджелудочной железы. Она способна гидролизовать полисахаридную цепь крахмала и других длинноцепочечных углеводов в любом месте. Таким образом, процесс гидролиза ускоряется и приводит к образованию олигосахаридов различной длины. Поджелудочная железа и слюнные железы выделяют амилазу, расщепляющую крахмал до ди- и трисахаридов, которые, в свою очередь, превращаются другими ферментами в глюкозу, источник энергии для организма. Переваривание углеводов происходит в два последовательных этапа, которые пространственно разделены: (i) переваривание в просвете и (ii) на щеточной кайме энтероцитов. Ацинарные клетки слюнных желез (околоушных, подъязычных и поднижнечелюстных) и экзокринной части поджелудочной железы продуцируют и секретируют близкородственный фермент α -амилаза (Horii A, Emi M, 1987, Butterworth PJ, Warren FJ et all. 2011). При этом, α -амилаза секретируется в активной форме и имеет оптимальный pH для ферментативной активности при pH = 7,0 (Sky-Peck NH, Thuvasethakul P. 1977) Это фермент, расщепляющий внутренние α -1,4 гликозидные связи, но не α -1,6, терминальные α -1,4-связи или α -1,4-связи, которые находятся рядом с разветвлениями в молекулярной структуре (Aaberg B, Albaum HG 1958) Таким образом, амилопектин расщепляется до мальтозы и α -предельные декстрины, тогда как амилоза расщепляется на мальтозу и мальтотриозу. Реакции, по-видимому, также дают небольшой процент свободной глюкозы (Aaberg B, Albaum HG 1958 et all). После внутрипросветного пищеварения связанные с мембраной ферменты щеточной каемки энтероцитов расщепляют олигосахариды, образующиеся при внутрисполостном переваривании, до моносахаридов, которые затем абсорбируются энтероцитами (Hooton D, Lentle R, et all. 2015).

Выработка межпищеварительной амилазы варьировала примерно от 50 до 250 ЕД/мин. Постпрандиально максимально секретировалось 500–1000 ЕД/мин или даже 2000 ЕД/мин и около 500 ЕД/мин доставлялось в двенадцатиперстную кишку в течение более длительного периода времени (Keller J, Lauer P. 2005).

В целом выход панкреатических ферментов в двенадцатиперстную кишку происходит параллельно, и это становится очевидным из большинства исследований, в которых анализировались два или более ферментов. В целом, постпрандиальное соотношение липаза/амилаза и соотношение липаза/трипсин составляют примерно 3–6/1 и 5–10/1 соответственно. Это означает, что в пересчете на каталитические единицы, определенные в оптимизированных условиях *in vitro*, в двенадцатиперстную кишку выделяется трех-шестикратное превышение липолитической активности по сравнению с амилазой и пяти-десятикратное превышение липолитической активности по сравнению с трипсином. Однако, это не означает

автоматически, что способность содержимого кишечника человека переваривать липиды выше, чем способность переваривать белки или углеводы.

Судьба ферментов секрета поджелудочной железы при транзите по тонкому кишечнику. После приема внутрь 50 г чистого рисового крахмала (менее 300 мг жира и белка) только около 8%, 85% и 64% липазы, амилазы и трипсина соответственно достигали середины тощей кишки, тогда как 1%, 74% и 22% липазы, амилазы и трипсина соответственно достигли терминального отдела подвздошной кишки. Это означает, что активность липазы почти полностью теряется при транзите по тонкому кишечнику в отсутствие ее субстрата. По сравнению с активностью липазы иммунореактивность липазы сохранялась значительно дольше. И наоборот, трипсиновая активность сохранялась при транзите через тонкий кишечник лучше, чем трипсиновая иммунореактивность. Следовательно, полная структурная целостность молекулы может не иметь существенного значения для ее протеолитической активности. После приема смешанной пищи или дуоденальной перфузии дозированных доз смешанных питательных веществ аналогичное количество амилазы достигало терминального отдела подвздошной кишки, тогда как значительно большее количество липазы (20–25% дуоденальной липазы) сохранялось при прохождении по тонкому кишечнику. *In vitro* и *in vivo* выживаемость ферментов поджелудочной железы повышается за счет присутствия питательных веществ, в частности соответствующего субстрата. Протеазы, особенно химотрипсин, играют главную роль в разрушении липолитической активности во время транзита по тонкому кишечнику. Интересно, что защитное действие питательных веществ на деградацию липазы было таким же сильным, как и эффект ингибирования протеазы (Keller J, Layer P. 2014).

Итог обсуждения по разделу

Большая часть пищевых липидов всасывается в проксимальных двух третях тощей кишки. У здоровых детей и взрослых усваивается более 94% пищевого жира. В результате при диете, содержащей 100 г жира в день, наличие >6 г фекального жира в 24-часовом сборе кала указывает на мальабсорбцию жира.

Переваривание липидов может начинаться во рту с помощью липазы, вырабатываемой железами языка, и продолжаться в желудке с помощью липазы слюны и желудочной липазы, вырабатываемой главными клетками.

Однако у взрослых людей большая часть жира поступает в двенадцатиперстную кишку неизменной, так как к тому времени, когда пища покидает желудок, происходит переваривание только ~15% жира.

Эмульгирование пищевого жира облегчается при приготовлении пищи, продолжается при жевании и заканчивается в желудке взбалтыванием и перистальтикой.

Капли эмульсии жира, поступающие из желудка, содержат почти все пищевые триглицериды и диглицериды в своей сердцевине и покрыты полярными липидами, фосфолипидами, жирными кислотами, холестерином, триглицеридами, денатурированными пищевыми белками, пищевыми олигосахаридами и солями желчных кислот в двенадцатиперстной кишке.

Липидная эмульсия подвергается воздействию панкреатической липазы, которая ферментативно расщепляет каждую молекулу триглицерида до 2-моноглицерида и двух жирных кислот.

Оптимизация активности панкреатической липазы зависит от присутствия другого фермента, колипазы, которая секретируется как проколипаза и активируется трипсином.

Липаза поджелудочной железы гидролизует жирные кислоты в положениях 1 и 3 глицериновой группы и образует свободные жирные кислоты и 2-моноглицерид (также известный как моноацилглицерид).

Список основных публикаций к разделу

1. Wang, GP Pancreatic secretory trypsin inhibitor: More than a trypsin inhibitor / Wang GP, Xu CS. // World J Gastrointest Pathophysiol. – 2010, № 1(2). – P. 85-90. - doi: 10.4291/wjgp.v1.i2.85.
2. Beck, IT. The role of pancreatic enzymes in digestion / Beck IT. // Am J Clin Nutr. – 1973, № 26(3). – P. 311–325.
3. The secretion and action of brush border enzymes in the mammalian small intestine / D. Hooton [et al.] // Rev Physiol Biochem Pharmacol. – 2015, № 168. – P.59–118. - doi:10.1007/112_2015_24.
4. Borgström, B. Fat digestion and absorption. In: Intestinal Absorption / B. Borgström // Boston, MA : Springer US. – 1974. – P. 555–620. - doi:10.1007/978-1-4684-3336-4_1.
5. Lowe, ME. Structure and function of pancreatic lipase and colipase / ME. Lowe // Annu Rev Nutr. – 1997, № 17. – P. 141–158. - doi:10.1146/annurev.nutr.17.1.141.
6. Gastric lipase: crystal structure and activity / S. Canaan [et al.] // Biochim Biophys Acta. – 1999, № 1441(2–3). – P. 197–204.
7. Mattson, FH The digestion and absorption of triglycerides / F.H. Mattson, R.A.Volpenheim // J Biol Chem. – 1964, № 239. – P. 2772–2777.
8. Keller, J. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease / J. Keller, P.Layer // Gut. – 2005, № 54. – P.1-28.
9. Keller, J. The Pathophysiology of Malabsorption / J. Keller, P.Layer // Viszeralmedizin. – 2014, № 30(3). – P. 150-154. - doi: 10.1159/000364794.

10. Primary structure of human pancreatic alpha-amylase gene: its comparison with human salivary alpha-amylase gene / A. Horii [et al.] // *Gene*. – 1987, № 60(1). – P. 57–64.
11. Butterworth, PJ Human α -amylase and starch digestion: an interesting marriage / PJ Butterworth, FJ Warren, PR Ellis // *Starch-Stärke*. – 2011, № 63(7). – P. 395–405.
12. Sky-Peck, HH Human pancreatic alpha-amylase. II. Effects of pH, substrate and ions on the activity of the enzyme / H.H. Sky-Peck, P. Thuvasethakul // *Ann Clin Lab Sci*. – 1977, № 7(4). – P.310–317.
13. Aaberg, B. Aufbau, Speicherung, Mobilisierung und Umbildung der Kohlenhydrate = Formation, storage, mobilization and transformation of carbohydrates / B Aaberg, HG Albaum, A Arnold // In: *Handbuch Der Pflanzenphysiologie Encyclopedia of Plant Physiology*. - 6th edition. – Berlin, 1958. – 1444 p.

Фармакологические аспекты ферментов экзокринной секреции

Фармакологические аспекты связаны с использованием экстрактов поджелудочной железы, классическим вариантом является панкреатин. Панкреатин - это особый экстракт, содержащий пищеварительные ферменты и используемый для лечения недостаточности поджелудочной железы. Панкреолипаза (панкреолипаза) - препарат ферментов поджелудочной железы свиней, стандартизированный по содержанию липазы.

Панкреатин представляет собой препарат ферментов поджелудочной железы крупного рогатого скота или свиньи, содержащий активность амилазы, протеазы и липазы. Исторически сложилось так, что препараты ферментов поджелудочной железы доступны без рецепта (ОТС); однако из-за проблем, связанных с их использованием, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) требует утверждения (одобрения) в FDA на новые препараты на основе экстрактов из поджелудочной железы.

Продукты ферментов поджелудочной железы сильно различаются по своему содержанию и свойствам. Содержание липазы в препаратах ферментов поджелудочной железы также может варьировать (3). Они доступны в многих лекарственных формах, в том числе порошки, таблетки, капсулы, микросферы с кишечнорастворимой оболочкой, и гранул. Согласно Фармакопее США (USP), каждый миллиграмм панкреатина должен содержать ≥ 2 единиц USP активности липазы, 25 единиц USP активности амилазы и 25 единиц USP протеазной активности. Панкреатин и панкреолипаза имеют сходные функции и показания, однако, панкреолипаза содержит более концентрированный экстракт, чем панкреатин. Именно панкреолипаза одобрена FDA для заместительной терапии ферментами поджелудочной железы (Креон[®], и др.). Каждый миллиграмм панкреолипазы содержит ≥ 24 единиц USP активности липазы, 100 единиц USP активности

амилазы и 100 единиц USP активности протеазы. Таким образом, панкрелипаза содержит в десять раз больше активности липазы, в четыре раза больше активности амилазы и в четыре раза больше активности протеазы обычного панкреатина.

Теоретические экспериментальные исследования, которым не хватает достаточных доказательств.

Опубликованы исследования по использованию панкреатина при целой серии расстройств и заболеваний. Старение, аллергия (пищевая), противовирусные, аутоиммунные нарушения (Hayashida, C. Y., Toledo, S. P., Barros, M. T., et al. 1990), тромбы, синяки, ожоги (Winsor, T. 1972), рак (Brooks, J. R. 1979), сердечно-сосудистые заболевания, глютеновая болезнь, роды (Soule, S. D., Wasserman, H. C., and Burstein, R. 1966), хроническая болезнь нижних конечностей с язвами (Gordon, B. 1975), хронический простатит, болезнь Крона, стоматологические процедуры (Hering, H. J. 1967), дезинтоксикация, нарушения пищеварения (изменение с возрастом) (Kataria, M. S. and Bhaskarrao, D. A. 1969), диспепсия (Malfertheiner, P. and Dominguez-Munoz, J. E. 1993), экзема, отек, спазм пищевода (рефлюкс), фиброзно-кистозная мастопатия, метеоризм, желудочно-кишечные расстройства (мекониевый илеус) (Pilling, D. W. and Steiner, G. M. 1981), отравление тяжелыми металлами/свинцом (Kumar, A. and Jazieh, A. R. 2001), кровотечение, опоясывающий герпес, ВИЧ/СПИД, иммуномодуляция, диспепсия, заболевания суставов, лимфедема, нарушения обмена веществ (дефицит карбоксипептидазы) (Krieger, I., Evans, G. W., and Zelkowitz, P. S. 1982), рассеянный склероз, нарушение питания (прочистка трубок для кормления) (Marcuard, S. P. and Stegall, K. S. 1990), заживление рубцов, нарушения селезенки (изгиб селезенки синдром), спортивные травмы (Rathgeber, W. F. 1971), синовит, язвенный колит. Хотя ферменты поджелудочной железы изучались при широком спектре проблем с пищеварением и заболеваний кожи и тканей, при боли и отеках в качестве основных симптомов, использование панкреатических ферментов с конца 20 века ограничивается в основном лечением экзокринной панкреатической недостаточности.

Однако, в 21 веке рекомендуют только препараты панкреатина в виде микросфер, защищенных от кислоты (Henker, J. 1990, Bruno, M. J., Haverkort, E. Et al. 1998) Layer, P. и др. (1993) представили обзор, посвященный оптимизации и стабилизации препаратов панкреатина (Layer, P. and Groger, G. 1993; Bruno, M. J., Haverkort, E. B., Tijssen, G. P., 1998), в котором подтверждается необходимость применения панкреатина в формах, защищенных от кислоты. Эти авторы также представили тесты, которые можно использовать для определения эффективности препаратов ферментов поджелудочной железы в клинических исследованиях (Adler, G., Mundlos, S., Kuhnelt, P., et al. 1993). Панкреатин в настоящее время не входит в список отслеживания безопасности Управления по санитарному надзору за

качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). Панкреатин и панкреолиза признаны безопасными (GRAS).

Краткое описание безопасности панкреатина

Определенно безопасно: при пероральном приеме в дозах, рекомендованных в инструкциях для больных с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы.

Возможно небезопасно. При использовании пациентами с диабетом, так как, в клинических исследованиях показано, что панкреатин может изменять уровень глюкозы и влиять на контроль уровня глюкозы. При использовании пациентами с желудочно-кишечные расстройства, в том числе с кишечной недостаточностью, из-за возможного развитие побочных эффектов, таких как язвенный колит с колоректальной эритемой и гематокезией, раздражение кожи вокруг рта и ануса, боль в животе и развитие фиброзирующей колонопатии, стриктур толстой кишки и мекониевой непроходимости (Ablin, D. S. and Ziegler, M. 1995; Andersen, H. O., et all 1990; Ansaldi-Balocco, N., et all, 1988; FitzSimmons, S. C., et all, 1997; Taylor, C. J. and Steiner, G. M. 1995; Oades, P. J., et all, 1994; Jones, R., et all 1995; McHugh, K., Thomson, A., and Tam, P. 1994; Smyth, R. L., et all, 1994). При использовании пациентами с риском развития головной боли или те, у кого в анамнезе имеется мигрени, так как панкреатин может вызывать головные боли (Halm, U., et all, 1999). При использовании у пациентов с проблемами легких или органов дыхания из-за возможности развития ринита и астматических симптомов, как указывалось в серии отчетов клинических исследований (Shin, S. Y., et all, 2008; Sakula, A. 1977; Wiessmann, K. J. and Ruf, G. 1982). При применении у пациентов с почечными нарушениями из-за потенциальной гиперурикозурии и кристаллурии (Nouisa-Arvanitakis, et all, 1977; Stapleton, F. B., et all, 1976; Sack, J., et all, 1980). У больных муковисцидозом, при назначают высоких дозы панкреатина (более 10 000 единиц липазы/кг массы тела), отмечена гиперурикемия (Sack, J., et all, 1980).

При использовании пациентами, принимающими препараты, содержащие карбонат кальция и гидроксид магния, антациды, так как, исходя из вторичных источников, эти средства могут снижать эффективность ферментов поджелудочной железы. При использовании пациентами, принимающими фолиевую кислоту, так как в исследованиях на людях показано, что ферменты поджелудочной железы могут снижать всасывание фолиевой кислоты, поэтому ее добавки могут быть необходимыми (Russell, R. M., et all, 1980). При использовании пациентами, принимающими препараты железа, т.к., на основании вторичных источников, ферменты поджелудочной железы могут быть снижены пероральным приемом препаратов железа.

Определенно небезопасно: при использовании у пациентов с аллергией/гиперчувствительностью к панкреатину, свинине, белку или к

любым другим составляющим панкреатина. При использовании беременными или кормящими женщинами из-за отсутствия научных данных.

Следует подчеркнуть, что дозирование панкреатина основано на традиционных образцах медицинской практики и/или мнении экспертов. Однако, с натуральными продуктами, такими как панкреатин, часто неясно, каковы оптимальные дозы, чтобы сбалансировать эффективность и безопасность. Кроме того, подготовка продуктов может варьировать от производителя к производителю, и от партии к партии в пределах одного производителя. Поскольку активные компоненты продукта являются часто с неясной активностью, стандартизация может быть невозможна, а клинические эффекты различных брендов могут быть несопоставимы, не говоря уже о дженериках.

Список основных публикаций к разделу

1. Wang, GP Pancreatic secretory trypsin inhibitor: More than a trypsin inhibitor / GP Wang, CS Xu // *World J Gastrointest Pathophysiol.* – 2010, № 1(2). P. 85-90. - doi: 10.4291/wjgp.v1.i2.85.
2. Beck, IT The role of pancreatic enzymes in digestion / IT Beck // *Am J Clin Nutr.* – 1973, № 26(3). – P. 311–325.
3. The secretion and action of brush border enzymes in the mammalian small intestine / D Hooton [et al.] // *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* – 2015, № 168. – P. 59–118. - doi:10.1007/112_2015_24.
4. Borgström, B. Fat digestion and absorption. In: *Intestinal Absorption / B. Borgström // Boston, MA:Springer US, 1974. - P. 555–620. - doi:10.1007/978-1-4684-3336-4_1.*
5. Lowe, ME. Structure and function of pancreatic lipase and colipase / ME. Lowe // *Annu Rev Nutr.* – 1997, № 17. – P. 141–158. - doi:10.1146/annurev.nutr.17.1.141.
6. Gastric lipase: crystal structure and activity / Canaan S [et al.] // *Biochim Biophys Acta.* – 1999, № 1441(2–3). – P. 197–204.
7. Mattson, FH The digestion and absorption of triglycerides / FH Mattson, Volpenheim RA. // *J Biol Chem.* – 1964, № 239. – P. 2772–2777.
8. Keller, J Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease / J. Keller, P.Layer // *Gut.* – 2005, № 54. – P. 1-28.
9. Keller, J The Pathophysiology of Malabsorption / Keller J, Layer P. // *Viszeralmedizin.* – 2014, № 30(3). – P. 150-154. - doi: 10.1159/000364794.
10. Primary structure of human pancreatic alpha-amylase gene: its comparison with human salivary alpha-amylase gene / A Horii [et al.] // *Gene.* – 1987, № 60(1). – P. 57–64.
11. Butterworth, PJ Human α -amylase and starch digestion: an interesting marriage PJ Butterworth, FJ Warren, PR Ellis // *Starch-Stärke.* – 2011, № 63(7). – P. 395–405

12. Human pancreatic alpha-amylase. II. Effects of pH, substrate and ions on the activity of the enzyme / HH Sky-Peck [et al.] // *Ann Clin Lab Sci.* – 1977, № 7(4). – P. 310–317.
13. Aaberg, B. Speicherung, Mobilisierung und Umbildung der Kohlenhydrate - Formation, storage, mobilization and transformation of carbohydrates / B. Aaberg, HG Albaum, A. Aufbau Arnold // In: *Handbuch Der Pflanzenphysiologie Encyclopedia of Plant Physiology* : 6th edition. – Berlin, 1958. – 1444 p.
14. Polyglandular autoimmune type I syndrome hypoparathyroidism, chronic mucocutaneous candidiasis and intestinal malabsorption] / *Rev.Hosp.Clin Fac.Med : Sao Paulo.* – 1990, № 45(1). – P. 24-28.
15. Winsor, T. Inhibition of the response to thermal injury by oral proteolytic enzyme / T. Winsor // *J Clin Pharmacol New Drugs.* – 1972, № 12(8). – 325 p.
16. Brooks, J. R. Operative approach to pancreatic carcinoma / J. R. Brooks // *Semin.Oncol.* – 1979, № 6(3). – P. 357-367.
17. Soule, S. D. Oral proteolytic enzyme therapy (chymoral) in episiotomy patients / Soule, S. D., Wasserman, H. C., Burstein, R. // *Am J Obstet.* – 1966, № 95(6). – P. 820-823.
18. Gordon, B. The use of topical proteolytic enzymes in the treatment of post-thrombotic leg ulcers / Gordon, B. // *Br.J Clin Pract.* – 1975, № 29(6). – 143 p.
19. Hering, H. J. On the usefulness of pancreatin in dentistry. / H. J. Hering // *Zahnarztl.Welt.Zahnarztl.Rundsch.ZWR.Zahnarztl.Reform.* – 1967, № 68(4). – P. 128-129.
20. Kataria, M. S. A clinical double-blind trial with a broad spectrum digestive enzyme product ("Combizym") practice / M. S. Kataria, D. Bhaskarrao // *Br.J Clin Pract.* – 1969, № 23(1). – P. 15-17.
21. Malfertheiner, P. Effect of exogenous pancreatic enzymes on gastrointestinal and pancreatic hormone release and gastrointestinal motility / P. Malfertheiner, J. E. Dominguez-Munoz // *Digestion.* – 1993, № 54. - Suppl 2. – P. 15-20.
22. Pilling, D. W. The radiology of Meconium Ileus Equivalent / D. W. Pilling, G.M. Steiner // *Br.J Radiol.* – 1981, № 54(643). – P. 562-565.
23. Kumar, A. Case report of sideroblastic anemia caused by ingestion of coins / A. Kumar, A. R. Jazieh // *Am J Hematol.* – 2001, № 66(2). – 126 p.
24. Krieger, I. Zinc dependency as a cause of chronic diarrhea in variant acrodermatitis enteropathica / I. Krieger, G. W. Evans, P. S Zelkowitz // *Pediatrics.* – 1982, № 69(6). – P. 773-777.
25. Marcuard, S. P. Unclogging feeding tubes with pancreatic enzyme / S. P. Marcuard, K. S. Stegall // *JPEN J Parenter.Enteral Nutr.* – 1990, № 14(2).
26. Rathgeber, W. F. The use of proteolytic enzymes (chymoral) in sporting injuries / W. F. Rathgeber // *S.Afr.Med J.* – 1971, № 45(7). – P. 181-183.

27. Pancreatic enzyme substitution in patients with mucoviscidosis] / J Henker [et al.] // *Gastroenterol. J.* - 1990, № 49(4). – P. 151-155.
28. Layer, P. Fate of pancreatic enzymes in the human intestinal lumen in health and pancreatic insufficiency / P. Layer, G. Groger // *Digestion.* – 1993, № 54. - Suppl 2. – P. 10-14.
29. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region / M. J Bruno [et al.] // *Gut/* - 1998, № 42(1). – P. 92-96.
30. New methods for assessment of enzyme activity: do they help to optimize enzyme treatment? / G. Adler [et al.] // *Digestion.* – 1993, № 54. - Suppl 2. – P. 39.
31. Ablin, D. S. and Ziegler, M. Ulcerative type of colitis associated with the use of high strength pancreatic enzyme supplements fibrosis / D. S. Ablin, M. Ziegler // *Pediatr Radiol.* – 1995, № 25(2). – P.113-115.
32. Andersen, H. O. The age-related incidence of meconium ileus equivalent in a cystic fibrosis population: the impact of high-energy intake / H.O. Andersen, K. Hjelt, E. Waever, K.Overgaard, // *J Pediatr Gastroenterol.Nutr.* – 1990, № 11(3). – P. 356-360.
33. Ansaldi-Balocco, N. Efficacy of pancreatic enzyme supplementation in children with cystic fibrosis: of two preparations by random crossover study and a retrospective study of the same patients at two different ages / N. Ansaldi-Balocco, B.Santini, C. Sarchi // *J Pediatr Gastroenterol.Nutr.* – 1988, № 7. – Suppl. 1 - S40-S45.
34. Lowenfels, pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis / S. C. FitzSimmons [et al.] // *N.Engl.J Med.* – 1997, № 336(18). - 1289 p.
35. Taylor, C. J. Fibrosing colonopathy in a child on low-dose pancreatin / C. J. Taylor, G. M. Steiner // *Lancet.* – 1995, № 346(8982). – P. 1106-1107.
36. Colonic stricture in a boy with cystic fibrosis / P. S. Ong [et al.] // *Postgrad.Med J/* - 1995, № 71(835).
37. High-strength pancreatic enzyme supplements and large-bowel stricture fibrosis / P. J. Oades // *Lancet.* – 1994, № 343 (8889). – 109 p.
38. Colonic strictures in children with cystic fibrosis on low-strength pancreatic enzymes R. Jones [et al.] // *Lancet.* – 1995, № 346 (8973). – 499 p.
39. K. McHugh Case report: colonic stricture and fibrosis associated with high-strength pancreatic enzymes child with cystic fibrosis / K. McHugh, A. Thomson, P. Tam // *Br.J Radiol.* – 1994, № 67(801). – P. 900-901.
40. Strictures of ascending colon in cystic fibrosis and high-pancreatic enzymes / R. L. Smyth [et al.] // *Lancet.* – 1994, № 343(8889). – P. 85-86.
41. A double-blind, randomized, multicentre, crossover study to prove equivalence of pancreatin minimicrospheres versus microspheres in exocrine pancreatic insufficiency / U. Halm [et al.] // *Aliment.Pharmacol.Ther.* – 1999, № 13(7). – P. 951-957.

42. A case of occupational rhinitis caused by porcine pancreatic extract developing occupational asthma / S. Y. Shin [et al.] // *J Korean Med Sci.* – 2008, № 23(2). – P. 347-349.
43. Sakula, A. Bronchial asthma due to allergy to pancreatic extract: a hazard in the treatment of cystic fibrosis. *Br.J Dis.Chest* 1977;299.
44. Wiessmann, K. J. Pneumothorax in lung disease following pancreatin dust exposure / K. J. Wiessmann, G. Ruf // *Zentralbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz. Prophyl. Ergonomie.* – 1982, № 32(11). – P. 402-404.
45. Therapeutic approach to pancreatic extract-induced in cystic fibrosis / S. Nouisa-Arvanitakis [et al.] // *J Pediatr.* – 1977, № 90(2). – P. 302-305.
46. Hyperuricosuria due to high-dose pancreatic extract cystic fibrosis / F.B. Stapleton [et al.] // *N.Engl.J Med.* – 1976, № 295(5). – P. 246-248.
47. Hyperuricosuria in cystic fibrosis patients treated with pancreatic supplements / J. Sack [et al.] // A study of 16 patients in Israel. *Isr.J Med Sci.* – 1980, № 16(6). – P. 417-419.
48. Impairment of folic acid absorption by oral pancreatic / R. M. Russell [et al.] // *Dig.Dis.Sci.* – 1980, № 25(5). – P. 369-373.
49. Maguire, S. Enzyme contents of pancreatic extract preparations. Are they optimal? / S. Maguire, M. C. Goodchild // *Drugs.* – 1992, № 44(5). – 685 p.
50. Polyglandular autoimmune type I syndrome hypoparathyroidism, chronic mucocutaneous candidiasis and intestinal malabsorption / C. Y. Hayashida [et al.] // *Rev.Hosp.Clin Fac.Med : Sao Paulo.* – 1990, № 45(1). – P. 24-28.
51. Winsor, T. Inhibition of the response to thermal injury by oral proteolytic enzyme / T. Winsor // *J Clin Pharmacol New Drugs.* – 1972, № 12(8). – 325 p.
52. Brooks, J. R. Operative approach to pancreatic carcinoma / J. R. Brooks // *Semin. Oncol.* – 1979, № 6(3). – P. 357-367.
53. Soule, S. D. Oral proteolytic enzyme therapy (chymoral) in episiotomy patients / S. D. Soule, H. C. Wasserman, R. Burstein // *Am J Obstet.* – 1966, № 95(6). – P. 820-823.
54. Gordon, B. The use of topical proteolytic enzymes in the treatment of post-thrombotic leg ulcers / B. Gordon // *Br.J Clin Pract.* – 1975, № 29(6). – 143 p.
55. Hering, H. J. On the usefulness of pancreatin in dentistry / H. J. Hering // *Zahnarztl.Welt.Zahnarztl.Rundsch.ZWR.Zahnarztl.Reform.* – 1967, № 68(4). – P. 128-129.
56. Kataria, M. S. A clinical double-blind trial with a broad spectrum digestive enzyme product ("Combizym") practice / M. S. Kataria, D. Bhaskarrao // *Br.J Clin Pract.* – 1969, № 23(1). – P. 15-17.
57. Malfertheiner, P. Effect of exogenous pancreatic enzymes on gastrointestinal and pancreatic hormone release and gastrointestinal motility / P. Malfertheiner, J. E. Dominguez-Munoz // *Digestion.* – 1993, № 54. - Suppl 2. – P. 15-20.

58. Pilling, D. W. The radiology of Meconium Ileus Equivalent / D. W. Pilling, G. M. Steiner // Br.J Radiol. – 1981, № 54(643). – P. 562-565.
59. Kumar, A. Case report of sideroblastic anemia caused by ingestion of coins / A. Kumar, A. R. Jazieh // Am J Hematol. – 2001, № 66(2).
60. Krieger, I. Zinc dependency as a cause of chronic diarrhea in variant acrodermatitis enteropathica / I. Krieger, G. W. Evans, P. S. Zelkowitz // Pediatrics. – 1982, № 69(6). – P. 773-777.
61. Marcuard, S. P. Unclogging feeding tubes with pancreatic enzyme / S. P. Marcuard, K. S. Stegall // JPEN J Parenter. Enteral Nutr. – 1990, №14(2).
62. Rathgeber, W. F. The use of proteolytic enzymes (chymoral) in sporting injuries / W. F. Rathgeber // S.Afr. Med J. – 1971, № 45(7). – P. 181-183.
63. Henker, J. Pancreatic enzyme substitution in patients with mucoviscidosis / J. Henker // Gastroenterol.J. – 1990, № 49(4). – P. 151-155.
64. Layer, P. Fate of pancreatic enzymes in the human intestinal lumen in health and pancreatic insufficiency / P. Layer, G. Groger // Digestion. – 1993, № 54. - Suppl 2. – P. 10-14.
65. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region / M. J. Bruno [et al.] // Gut/ - 1998, № 42(1). – P. 92-96.
66. New methods for assessment of enzyme activity: do they help to optimize enzyme treatment? / G. Adler [et al.] // Digest ion. – 1993, № 54. - Suppl 2. – P. 3-9.

Основные сведения о производстве и источниках сырья панкреатина

Подробную информацию о производстве, безопасности и источниках сырья для панкреатина можно найти в главе «Панкреатин» <1025> Фармакопеи США (USP) [United States Pharmacopeia (2022). General Chapter, <1025> Pancreatin. USP-NF. Rockville, MD: United States Pharmacopei]. Важным этапом производственного процесса является превращение неактивных зимогенов поджелудочной железы в активные ферменты, что обеспечивается добавлением протеаз в качестве активаторов. Эта критическая стадия ограниченного протеолиза выполняется в контролируемых условиях, а активация зимогена останавливается добавлением растворителей, таких как ацетон, изопропанол или диэтиловый эфир [United States Pharmacopeia (2022). General Chapter, <1025> Pancreatin. USP-NF. Rockville, MD: United States Pharmacopei]. Установлены условия для сохранения активности основных ферментов, и обычно хорошо охарактеризовано общее содержание активности липазы, протеазы и амилазы в ППЭ. Тем не менее, мало что известно или сообщается об отдельных ферментах, присутствующих в панкреатическом экстракте, и некоторые из них, а также неферментативные белки поджелудочной железы могут частично разрушаться в процессе производства. В 2006 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

США, эксперты Центр оценки и исследований лекарственных средств, утвердили руководство, требующее, чтобы панкреатический экстракт, как лекарственное вещество, должен быть адекватно охарактеризован с использованием соответствующих химических, физических и биологических исследований. Это включает химическую идентичность и биологическую активность различных классов ферментов. Хотя основные производители панкреатина выполнили эти требования, научные публикации, сообщающие эти данные, обнаружить не удалось. Следует отметить, что в патенте Abbot Laboratories сообщается о методе идентификации, основанном на двумерном гель-электрофорезе в сочетании с масс-спектрометрией MALDI-TOF и ВЭЖХ с обращенной фазой, а также приводится список различных ферментов, идентифицированных в панкреатине, который использует компания (Amal Salhi, Sawsan Amara, et al. 2020) [Amal Salhi, Sawsan Amara, Pascal Mansuelle, Rémy Puppo, Régine Lebrun, Brigitte Gontero, Ahmed Aloulou, Frédéric Carrière, Characterization of all the lipolytic activities in pancreatin and comparison with porcine and human pancreatic juices, Biochimie, Volume 169, 2020, Pages 106-120.

Далее представлены сведения из профессиональной монографии по панкреатину (Pancreatin. Natural Standard Professional Monograph, Natural Standard Inc., 2013).

Взаимодействие панкреатина (Pancreatin. Natural Standard Professional Monograph, Copyright, 2013).

Анальгетики. В исследованиях на людях панкреатин ассоциировался с уменьшением боли при хроническом панкреатите. Добавление анальгетиков к терапии панкреатином больных при хроническом панкреатите обсуждалось в обзоре и считается целесообразным. Антациды: основаны на вторичных источниках, содержащих карбонат кальция и гидроксид магния. Антациды могут потребоваться для предотвращения инактивации незнтеросолюбильных панкреолипаз. Однако эти препараты могут снижать эффективность ферментативной терапии. Антидиабетические средства: у пациентов с диабетом переход от лечения панкреатином к плацебо и наоборот приводили к серьезным проблемам с контролем уровня глюкозы (аномальные результаты у 28 из 29 пациентов, одному пациенту потребовалась госпитализация по поводу симптоматической гипогликемии и у одного пациента развился диабетический кетоацидоз). Панкреатин не имел влияние на HbA1c, глюкозу натощак, двухчасовую постпрандиальную глюкозу, C-пептид, глюкагон или уровни PP в плазме в других исследованиях. Судя по вторичным источникам, панкреатин может снижать эффективность акарбозы. Противоопухолевые препараты: In vitro, полиферментный препарат, содержащий панкреатин, папаин, бромелайн, трипсин и химо tripsин усиливают высвобождение активных форм кислорода за счет нейтрофилов, потенциально действующие как противораковый агент. Эффекты монотерапии панкреатином не может быть

определено из этого исследования. Дегидрохолевая кислота: комбинация хлорида фентония, дегидрохолевой кислоты, панкреатина, и лактулоза уменьшали симптомы расстройства пищеварения в большей степени, чем фентоний, только бромид или комбинация трех других ингредиентов. Фолиевая кислота: в исследованиях на людях ферменты поджелудочной железы были связаны со снижением абсорбция фолиевой кислоты и может потребоваться увеличение приема фолиевой кислоты. Блокаторы H₂: в исследованиях на людях ранитидин был предпочтительнее энпростила с точки зрения побочных эффектов. Применение антагонистов H₂-рецепторов совместно с панкреатином улучшало выведение жира с калом у больных со стеатореей. Комбинация циметидина и экстракт поджелудочной железы привела к эквиваленту мекониевой кишечной непроходимости у ребенка с муковисцидозом. Использование антагонистов H₂-рецепторов в качестве дополнения к добавкам панкреатина было обсуждено в серии обзоров, результаты оказались неопределенными. Соли железа: было исследовано влияние панкреатина на всасывание железа: ферменты поджелудочной железы могут быть снижены пероральным приемом препаратов железа. Лактулоза: комбинация хлорида фентония, дегидрохолевой кислоты, панкреатина и лактулоза уменьшала симптомы расстройства пищеварения в большей степени, чем фентоний бромид или комбинация трех других ингредиентов. Мизопростол: в исследованиях на людях мизопростол улучшал эффективность ферментов поджелудочной железы при одновременном введении. Ингибиторы протонной помпы (ИПП): добавление омепразола к высоким дозам панкреатина улучшали экскрецию жира с калом у пациентов со стеатореей. В серии клинических исследований панкреатина проводилось у всех испытуемых с использованием омепразола. Использование ингибиторов протонной помпы в качестве дополнения к панкреатину обсуждались в обзорах, и считается целесообразным. Бромелайн: комбинированный продукт, содержащий бромелайн и панкреатин, обладающий легким улучшение по сравнению с одним только панкреатином в исследованиях недостаточности поджелудочной железы на людях. Жирорастворимые витамины (А, D, Е, К): Влияние панкреатина на уровни жирорастворимых витаминов были исследованы у больных с хроническим панкреатитом и экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, так как эти состояния могут вызывать дефицит жирорастворимых витаминов. Основываясь на вторичных источниках, панкреатические ферменты могут улучшить дефицит, но добавка витаминов обычно также требуется.

Эффективность. Ферментозаместительная терапия обычно используется у пациентов с хроническим панкреатитом и кистозным фиброзом, состояний, связанных с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. У пациентов с муковисцидозом панкреатин приводит к снижению объема каловых масс и стеатореи, помогает детям увеличить рост и вес, улучшает питание. Большинство клинических

исследований в этой области не являются плацебо-контролируемыми. Большинство из доступной литературы концентрируется на обосновании превосходства энтеросолюбильных микросфер панкреатина по сравнению с обычными препаратами в виде таблеток и порошков и демонстрирует преимущества первых. Основываясь на доступной опубликованной литературе, кажется, что добавление панкреатина полезно при лечении мальабсорбции, вторичной по отношению к внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, и кистозному фиброзу; однако остается неясным, действительно ли добавление панкреатина безопасно и эффективно при таких состояниях. Необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые испытания.

6. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ ОЦЕНКИ ЭКЗОКРИННОЙ СЕКРЕЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Тесты оценки экзокринной секреции поджелудочной железы условно разделяют на прямые и непрямые. Прямые тесты внешнесекреторной функции заключаются в стимуляции экзокринной секреции с последующей оценкой биомаркеров в биологической жидкости (секрет, кровь, моча). Непрямые тесты не предполагают стимуляцию секреции поджелудочной железы, а основаны на определении биомаркеров в кале, крови или моче, имеющих отношение к продуктам панкреатической экзокринной секреции.

Прямые тесты функции поджелудочной железы измеряют активность ферментов в секрете поджелудочной железы. Это тесты со стимуляцией либо стимуляторами секреции (секретином/холецистокинином), либо приемом пищи (тест Лунда). Они позволяют оценить активность всех основных ферментов поджелудочной железы и предоставляют возможность проведения других анализов собранного секрета (бикарбонатов).

Прямой тест функции поджелудочной железы со стимуляцией (введение секретина, и/или холецистокинина [ССК] считается золотым стандартом для оценки экзокринной функции поджелудочной железы. В нем используется специальный двухканальный дуоденальный зонд для сбора панкреатического секрета. Образцы из двенадцатиперстной кишки собираются в динамике и оцениваются по активности ферментов и содержанию бикарбонатов.

Тесты с холецистокинином (ССК) позволяют оценить способность ацинарных клеток секретировать пищеварительные ферменты (секреторная способность ферментов поджелудочной железы). Тест с секретинном обеспечивает возможность оценки способности клеток протоков

вырабатывать бикарбонаты, наряду с продукцией ферментов ацинарными клетками. Исследования на животных показали, что функциональная масса ткани поджелудочной железы тесно связана с максимальным выходом бикарбоната, предполагая, что секретиновый тест может лучше определять функциональную массу ткани поджелудочной железы. Проводится определение базальных характеристик через 15 мин, далее сбор секрета каждые 15 мин, в течении 1 ч. Определяют: объем секрета, рН, концентрация бикарбоната, активность ферментов (объем 1,5-5,7 мл/кг, пиковый бикарбонат 80-130 мэкв/л, продукция бикарбоната 10,1-37,0 мэкв/час). Референтные значения показателей при проведении секретин-панкреазиминового теста:

- объем секреции - $184 \pm 19,2$ мл/ч ($3,6 \pm 0,2$ мл/(кг*ч));
- бикарбонаты - $85,4 \pm 16,3$ ммоль/л ($15,6 \pm 3,2$ ммоль/ч);
- амилаза - $111,1 \pm 13,6$ нкат;
- липаза - $61,2 \pm 9,73$ нкат/кг;
- трипсин - $4,86$ нкат/кг

Чувствительность и специфичность теста составляли 82% и 86% соответственно, тогда как PPV и NPV составляли 45% и 97% соответственно. Это показывает, что основная польза секретин-стимулированного теста заключается в исключении ПЭН и хронического панкреатита (ХП) у пациентов с хронической болью в животе, и также для диагностики ранних стадий ПЭН. Однако, инвазивность, высокая стоимость и сложность в выполнении теста ограничивает его использование, что отмечается в серии рекомендаций касающихся ПЭН.

Интрадуктулярный вариант секретин-холецистокининового теста

В тесте внутрипротоковой стимуляции секретинном, как правило, канюлируют основной панкреатический проток с использованием метода эндоскопической канюляции, а затем собирают панкреатический сок после введения секретина отдельно или секретина с последующим введением холецистокинина. Пациент седируется без антихолинергических препаратов или опиатов, обычно с бензодиазепинами. Как правило, сок поджелудочной железы, собранный таким образом, имеет более высокую концентрацию бикарбонатов, чем при классическом секретиновом тесте, около 130 мэкв/л для контрольной группы и менее 105 мэкв/л для пациентов с ХП из-за отсутствия контаминации желчью и содержимым двенадцатиперстной кишки. Преимущества внутрипротоковой пробы состоит в том, что собирается чистый панкреатический сок без контаминации желчью или дуодено-желудочным содержимым и то, что его можно использовать у больных с резекциями желудка I и II по Бильрот. Существенные недостатки этого теста включают частоту осложнений канюляции, необходимость седации и относительно короткие периоды времени сбора (обычно 15 минут,

что ограничено временем седации и рентгеноскопии). Из-за сложности и указанных недостатков тест не получил практического применения.

Другие варианты секретинового теста

Функциональные тесты поджелудочной железы с «улучшенной визуализацией» при магнитно-резонансной томографии (секретин-усиленная магнитно-резонансная холангио-панкреатографии - S-MRCP). Из-за некоторых недостатков традиционной MRCP в диагностике заболеваний поджелудочной железы исследовали использование МРТ со стимуляцией секретинном для оценки потока и объема в протоке поджелудочной железы. Наполнение двенадцатиперстной кишки может быть полуколичественно определено для оценки ХП. У практически здоровых лиц стимуляция секретинном показала следующие значения: средние значения скорости секреции и пиковое время секреции составили $8,18 \pm 1,11$ мл / мин, $5,76 \pm 1,71$ мин. У детей (возраст 6-15 лет) имеются следующие показатели: медиана общего объема секрета панкреас, после введения секретина, составила 79 мл (5-й и 95-й процентиля - 43 и 123 мл), и медиана скорости секреции — 5,1 мл/мин (диапазон: 2–9,4 мл/мин; 5-й и 95-й процентиля) (Trout, Andrew T.; Serai, Suraj D., 2018). Одна из возможных проблем с этим методом заключается в том, что он измеряет объем панкреатического потока, а не концентрацию бикарбоната, т.е. не определяется ПЭН. Теоретически обструктивные поражения или спазм сфинктера Одди могут давать положительные результаты при отсутствии ХП. Кроме того, МРТ-изображения получают в течение не более 30 минут, что часто является недостаточным временем во время стимуляции секретинном и может привести к снижению чувствительности. Кроме того, немецкие авторы установили вариабельность чувствительности от дозы введенного секретина: у пациентов с явно прогрессирующим ХП, только доза секретина 1 CU/кг дала 69% чувствительности и 90% специфичность.

Группа авторов из Японии предложила отличать S-MRCP, которую они зарезервировали для оценки изменений протоков, от «секретин-стимулированной диффузионно-взвешенной МРТ», которая фокусируется на индуцированных секретинном изменениях в паренхиме поджелудочной железы. Авторы предложили рассчитывать кажущийся коэффициент диффузии (ADC), который измеряет диффузию молекул воды в микроциркуляторном русле. Они утверждают, что этот тип МРТ даже более чувствителен, чем S-MRCP, и что он оценивает локальную и региональную экзокринную функцию поджелудочной железы. Такой вариант теста значится в рекомендациях Японского панкреатологического общества.

Несмотря на (или из-за) модификаций секретинового теста, не существует общепринятого хорошо стандартизированного прямого теста функции поджелудочной железы. Попытки стандартизировать эти тесты были предприняты Японским обществом гастроэнтерологов. Был достигнут

консенсус и рекомендован стандартизированный тест. Этот формат теста был принят в Японии в качестве «золотого стандарта» для оценки ПЭН, для мониторинга ее клинического течения и для различения панкреатической и кишечной стеатореи. Европейский панкреатический клуб также пытался стандартизировать процедуры тестирования в многоцентровом исследовании, но большие различия в результатах измерения ферментов привели к отсутствию консенсуса, и единый протокол тестирования не был принят. В США подобных попыток стандартизации не предпринималось, и только несколько специализированных центров проводят тест. Каждый центр разработал свой собственный протокол и должен был определить рабочие характеристики теста (нормальные диапазоны, чувствительность, специфичность) индивидуально, но результаты не были опубликованы.

Тест с непрямой стимуляцией поджелудочной железы: тест Лунда

Упрощенный тест оценки внешнесекреторной функции поджелудочной железы предложил G. Lundh (1962). Метод заключается в следующем: в двенадцатиперстную кишку устанавливают двухканальный зонд. Зонд имеет отверстия в желудке и в двенадцатиперстной кишке. В желудок вводится стандартный завтрак, состоящий из 5% белка, 6% жира, 15% углеводов и 300 мл воды. Обычно вводится и прокинетики (метоклопрамид), для ускорения прохождения пищи в двенадцатиперстную кишку. Образец дуоденального сока берется на 30-й минуте, а затем каждые 30 минут до двухчасовой отметки. Активность трипсина измеряют и усредняют среди 4 проб. Положительный тест имеет низкую активность трипсина в среднем по образцам и свидетельствует о сниженной экзокринной функции поджелудочной железы. Иногда, дополнительно определяют активность химотрипсина, амилазы, липазы в аспирируемой жидкости через 30-минутные интервалы.

К достоинствам теста Лунда относится его простота и доступность, отсутствие необходимости внутривенного введения дорогостоящих гормональных препаратов. Недостатком теста является получение при зондировании панкреатического секрета в смеси с желчью и желудочным соком, что отражается на точности полученных результатов. Тест не нашел широкого применения в рутинной клинической практике, так как дает положительные результаты при далеко зашедших стадиях хронического панкреатита, тогда как в начальных стадиях заболевания показал неудовлетворительные результаты.

Непрямые методы оценки ПЭН

Среди непрямых методов «золотым стандартом» указывается определение жира в кале. Условия проведения: обязательным является стандартизация диеты с потреблением 100 г жира в сутки (например: большая порция фаст-фуда, двойной чизбургер, большая порция картошка фри, большой молочный коктейль) в течение 6 дней. Если пациент получает

ферментативные препараты или БАДы их отменяют. Сбор стула проводят в течение последних 3 дней. Порядок проведения: за каждые сутки (24 ч) стул собирается и взвешивается, через 72 ч определяется средний вес стула за сутки. Важно хранить собранный стул в холодильнике, иначе бактерии в стуле начнут ферментировать жир, и его содержание может уменьшиться. Весь стул собирается вместе, гомогенизируется, отбирается 5 г в которых химическим путем (метод Van de Kamer) в этой пробе определяется количество жира и рассчитывается на 100 г стула. Дополнительно, содержание жира пересчитывается на среднесуточный вес стула. Затем рассчитывается отношение содержания жира в стуле к общему потреблению жира. Как правило, уровень >7 г/сутки определяется как мальабсорбция жира. Дополнительно рассчитывают коэффициент поглощения жира: $(\text{прием внутрь жира} - \text{выделение жира}) / \text{прием жира} \times 100(\%)$. Значение $<90\%$ определяется как недостаточное всасывание жира. Следует отметить, что коэффициент поглощения жира зависит от возраста, и у детей младше 6 месяцев референсные значения составляют $>85\%$, а старше этого возраста - $>93-95\%$. Фактически, это косвенная оценка активности липазы поджелудочной железы. Однако эта процедура не является специфичной для активности липазы, поскольку существуют и другие причины, не связанные с панкреатической липазой, аномального обнаружения жира в кале. Таки образом, данный тест не определяет ПЭН а фиксирует наличие у пациента стеатореи. Анализ фекального жира является обременительным тестом для пациента и лаборатории и поэтому не получил популярности в качестве теста первой линии во многих клинических условиях.

Стеатокрит — это быстрый и простой скрининговый тест на мальабсорбцию жиров. Этот тест включает сбор стула, который затем гомогенизируют, аликвоту образца переносят в пробирку для гематокрита и центрифугируют при 12 000 об/мин в течение 15 мин. Оценивают отношение жирового слоя к общей длине образца. Однако тест имеет низкую чувствительность и специфичность по сравнению с 72-часовым тестом.

Качественный тест на содержание жира в стуле основан на окрашивании стула Суданом и микроскопическом анализе капель жира, и результаты представляются в виде градаций (1 + норма, 2 + небольшое увеличение и 3 + определенное увеличение). Более 6 капель жира в поле зрения на большом увеличении – стеаторея. Качественному анализу не хватает способности (низкая чувствительность (>25 г жира в сут.) отделить нормальные случаи от легких случаев стеатореи.

Определение содержания химотрипсина в кале

Химотрипсин в кале определяется с помощью фотометрического анализа. Менее 3 Ед/г – панкреатическая экзокринная недостаточность. Чувствительность 50-80% для не ранних форм ХП, 80-90% - для кистозного фиброза. Специфичность 50-100%. В отличие от эластазы, химотрипсин

склонен к протеолитической деградации и может ограничивать доступность и обработку теста. Ложно-низкие результаты – при водянистой диарее. Другое ограничение заключается в том, что тест не может отличить человеческий химотрипсин от химотрипсина, обнаруженного в ферментативных препаратах. Таким образом, прием ферментативных препаратов и/или БАДов необходимо прекратить как минимум за 3 дня до проведения теста.

Фекальная эластазная проба

Фекальная эластаза (FEL-1) является наиболее широко используемым непрямым скрининговым тестом на ПЭН. Основой этого теста является то, что эластаза устойчива к гидролизу бактериальными протеазами и остается стабильной при комнатной температуре. Для теста достаточно небольшого образца стула. Другим преимуществом является то, что заместительная терапия ферментами поджелудочной железы не влияет на результат. Таким образом, при выполнении теста FEL-1 прекращение приема ферментов не требуется. FEL-1 хорошо изучен при экзокринной дисфункции поджелудочной железы, связанной с хроническим панкреатитом, муковисцидозом, диабетом и глютеновой болезнью. Лучшим вариантом теста является метод с использованием сэндвич-теста твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с двумя моноклональными антителами, которые связываются только с эластазой-1 человека, например коммерческий набор ScheBo Tech® Германия, содержащий планшет для ELISA, сенсibiliзировавший человеческим эластаза специфическим антителом. Референтный результат >200 мг/г сухого стула. Уровень <200 мг/г указывает на ПЭН, <100 мг/г хорошо коррелирует со стеатореей. Хан и др. предложил метод стадирования ПЭН (легкая, умеренная и тяжелая) на основе значения FEL-1 в сочетании с наличием симптомов и дефицитом жирорастворимых витаминов. Важно отметить, что жидкий стул большого объема может разбавлять фекальную эластазу и давать неточные результаты, поэтому для правильного анализа образец стула должен быть лиофилизирован, а для расчетов следует использовать сухую массу. Предполагается, что диета не оказывает большого влияния на тестирование FEL-1, однако Walkowiak et al. сообщили, что у пациентов с достаточным количеством поджелудочной железы и нормальным диапазоном FEL-1 краткосрочная веганская диета действительно снижала их FEL-1, что предполагает возможную адаптацию протеаз поджелудочной железы к диете с низким содержанием белка и высоким содержанием клетчатки. В мета-анализе было обнаружено, что FEL-1 <200 мг/г имеет общую объединенную чувствительность - 77% и специфичность - 88% для обнаружения ПЭН. Как и ожидалось, точность FEL-1 увеличивается в случаях тяжелого варианта ПЭН (чувствительность - 97%) и наоборот снижается в случаях изолированного дефицита или легкого вариантов ПЭН (чувствительность - 49%). Специфичность - 29-95%. Чувствительность FEL-1 у детей с муковисцидозом составляет от 86% до

100%. Хотя FEL-1 может надежно обнаруживать ПЭН только в тяжелом диапазоне, она остается более чувствительным тестом, чем тест на жир в кале.

Изолированный дефицит ферментов не определяется тестом FEL-1, например, стеаторея, вторичная по отношению к изолированному дефициту липазы или колипазы.

Результат FEL-1 <200 мкг / г стула предполагают наличие умеренный ПЭН, в то время как <100 мкг / г - тяжелой ПЭН. Чувствительность уровня FEL-1 <200 мкг / г для ПЭН, при тестировании на пациентах с известными факторами риска показала, что при легкой ПЭН чувствительность составляет 25–65%; 33% –100% при умеренной ПЭН и 82% –100% при тяжелой ПЭН. Показано, что специфичность уровня FEL-1 <200 мкг / г составляет 55–100% (хотя имеются исследования, указывающие на специфичность > 90%).

Следует принять во внимание следующие моменты:

1. Нет доказательств высокого уровня относительно отсекающего значения для диагноза ПЭН, которая обычно произвольно считается <200 мкг/г. Тем не менее, чем меньше концентрация, тем выше вероятность ПЭН, и сообщалось об очень высоких значениях чувствительности и специфичности для концентраций <15 мкг/г. И наоборот, ПЭН при очень высоких значениях эластазы (> 500 мкг/г) может быть исключена с достаточной степенью уверенности.
2. Интерпретация пограничных значений эластазы (100–200) должна основываться на дополнительной оценке наличия симптомов мальабсорбции (мальнутриции).
3. Образцы с жидкой консистенцией кала (5–7 баллов по Бристольской шкале) следует исключить, или проводить оценку на сухой кал.
4. Следует помнить о возможности ложноположительных результатов при синдроме избыточного бактериального роста (СИБР), у лиц пожилого возраста и при заболеваниях почек (хотя эти ассоциации полностью не уточнены).

Российские эксперты высказали следующую точку зрения: «Оптимальным методом оценки экзокринной функции ПЖ, с учетом стоимости и чувствительности метода, является иммуноферментный тест на фекальную эластазу-1» (Российский консенсус по экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы после хирургического лечения. Терапевтический архив 8, 2018, с 14-26).

Бентиромидный тест

Бентиромидный тест является одним из наиболее изученных непрямых тестов функции поджелудочной железы. Бентиромидный тест также известен как тест N-бензоил-L-тирозилпарааминобензойной кислоты (NBT-ПАВА). Он включает прием внутрь бентиромида, который расщепляется

панкреатическим химотрипсином с высвобождением пара-аминобензойной кислоты (ПАБК). Свободная ПАБК всасывается в тонком кишечнике, конъюгируется в печени и выводится с мочой. Собирают 6-часовой сбор мочи для определения концентрации конъюгатов ПАБК. Выделение 50% или более введенной дозы с мочой в течение 6 часов считается нормой. Сообщалось о широком диапазоне чувствительности теста NBT-РАВА. У больных с тяжелой панкреатической недостаточностью и нарушением всасывания чувствительность составляет 80–90%. У лиц с легкими и умеренными функциональными нарушениями чувствительность составляет всего 37–46%. Для повышения специфичности было описано несколько модификаций теста NBT-РАВА. Введение свободной ПАБК в отдельные дни (для оценки адекватности всасывания, конъюгации и экскреции для установления исходного уровня) и ¹⁴C-ПАБК одновременно с NBT-РАВА может выявить аномальные результаты теста НСТ-ПАБК, вызванные причинами, отличными от панкреатических. внешнесекреторная недостаточность. Субстрат для проведения бентиромидного теста в настоящее время недоступен в Беларуси. Предшествующие операции на желудке, заболевания тонкой кишки, заболевания печени, почечная недостаточность, употребление некоторых лекарств [ацетаминофен, бензокаин, хлорамфеникол, лигнокаин (лидокаин), фенацетин, прокаин, сульфонамид, сульфонилмочевина и тиазиды] и некоторых продуктов (чернослив и клюква) могут мешать полноте сбора и/или точности измерения.

Флуоресцеиндилауратная (панкреолауриловая) проба

Принцип, лежащий в основе этого теста, тот же, что и для теста с бентиромидом. Дилаурат флуоресцеина, пероральный субстрат в этом тесте, гидролизуется специфическими арилэстеразами поджелудочной железы до лауриновой кислоты и свободного флуоресцеина. Флуоресцеин всасывается в тонком кишечнике, конъюгируется в печени и выводится с мочой. Мочу собирают в течение 10 часов и измеряют свободный флуоресцеин, выделяемый с мочой. Для оценки исходной абсорбции, конъюгации и экскреции у субъекта тест повторяют через 2–3 дня со свободным флуоресцеином. Показатели восстановления в оба дня выражены в виде отношения. Исследования показали чувствительность в диапазоне 75–100% и специфичность 50–100%. Эти довольно впечатляющие результаты могут быть получены только у пациентов с распространенным хроническим панкреатитом. Когда тест сравнивают с прямым тестом функции поджелудочной железы (секретин-церулеиновый тест), чувствительность находится в диапазоне 76–83% при далеко зашедшем хроническом панкреатите с ПЭН, но снижается до 39–70% при хроническом панкреатите с легкой и средней степени ПЭН. Лечение витамином В 12 и сульфасалазином может мешать измерению. Наличие холестаза может давать ложноположительные результаты, так как соли желчных кислот необходимы

для оптимального действия эстераз поджелудочной железы. Этот тест не используется в рутинной клинической практике.

Двойной тест Шиллинга

Мальабсорбция витамина В12 наблюдается у 30–50% взрослых пациентов с ПЭН. Мальабсорбция витамина В12 возникает при недостаточности поджелудочной железы из-за нарушения деградации R-белков, связанных с витамином В12 из пищи. R-proteins являются белками, не относящимися к внутреннему фактору, кобаламин-связывающими белками, присутствующими в слюне и желудочном соке, а панкреатические протеазы расщепляют R-белки и позволяют внутреннему фактору связываться с витамином В. Дефицит панкреатических протеаз может препятствовать отщеплению R-белка от витамина В12 и, таким образом, связыванию витамина В12 к внутреннему фактору. Это наблюдение является основой для исследования этого теста как функционального теста на ПЭН. Двойной тест Шиллинга для экзокринной функции поджелудочной железы основан на относительном поглощении R-белка-кобаламина и внутреннего фактора-кобаламина. Во время теста испытуемому перорально давали: (i) [57 Co]кобаламин – внутренний фактор; (ii) [58 Co]кобаламин–R-белок; (iii) кобинамид, аналог кобаламина, который связывается только с R-белком и служит для насыщения эндогенного R-белка и предотвращения его конкуренции за [57 Co]кобаламин-внутренний фактор; и (iv) избыток внутреннего фактора для связывания с [58 Co]кобаламином после удаления R-белка. После приема внутрь мочу собирают в течение 24 часов и рассчитывают отношение [58 Co] к [57 Co]. При недостаточности поджелудочной железы это соотношение низкое, так как [58 Co] кобаламин, присоединенный к R-белку, не высвобождается и не может быть связан с внутренним фактором для абсорбции. В одном исследовании этот тест показал аномальные результаты у 66% пациентов с легкой ПЭН и у 83% пациентов с тяжелой ПЭН по сравнению со стимулированной церулеином-секрецией бикарбоната. Однако в другом исследовании установили низкую чувствительность, и от теста отказались.

Оценка ПЭН на основе анализа выдыхаемого воздуха

Триглицеридные дыхательные тесты

Дыхательные тесты (breath test) активно используются при различных желудочно-кишечных заболеваниях и являются наиболее перспективными и многообещающими. Вначале в дыхательных тестах использовали вещества с молекулами радиоактивного углерода – ^{14}C , после 2000г используются молекулы веществ, состоящие не менее чем на 95% из стабильного изотопа углерода – ^{13}C . Такие вещества, включаясь в метаболизм и окисляются с образованием $^{13}\text{CO}_2$, который выделяется с выдыхаемым воздухом. Несколько вариантов дыхательных тестов с ^{13}C мечеными атомами углерода в триглицеридах жирных кислот были разработаны для измерения

внутрипросветного переваривания жира панкреатической липазой. Все эти тесты являются неинвазивными. Смешанный триглицеридный дыхательный тест основан на том принципе, что обнаружение углерода ^{13}C диоксида углерода ($^{13}\text{CO}_2$) в выдыхаемом воздухе. Однако, требуется предварительное переваривание панкреатической липазой, чтобы образовались свободные жирные кислоты и моноацилглицерин. Затем эти липиды всасываются и далее метаболизируются, в конечном итоге подвергаясь липолизу и бета-окислению в печени, приводящих к образованию $^{13}\text{CO}_2$. Увеличение $^{13}\text{CO}_2$ в дыхании отражает степень секреции панкреатической липазы. Обогащение ^{13}C по сравнению с ^{12}C в выдыхаемом воздухе оценивается с помощью инфракрасной масс-спектрометрии. Выдыхаемый $^{13}\text{CO}_2$ измеряется после приема ^{13}C -меченых триглицеридов, которые обычно принимают вместе со стандартным завтраком. Эти тесты различаются в зависимости от субстрата, стандарта, с которым сравниваются результаты. Имеющиеся публикации показывают следующее. Сопоставление с количественным выделением жира с фекалиями были использованы три различных триглицерида: ^{13}C -меченый триоктаноин, трипальмитин и триолеин. Триолеиновые дыхательные тесты дали наиболее впечатляющие результаты со 100% чувствительностью и 96% специфичностью для выявления панкреатической стеатореи. Дыхательные тесты с триоктаноином и трипальмитином были чувствительны, но не обладали достаточной специфичностью (69% и 58% ложноположительных результатов соответственно). Другие исследования с использованием ^{13}C -триоктаноина, ^{13}C -триолеина и ^{13}C -хиолеина выявили диапазон чувствительности 92–100% для мальабсорбции жира. Все эти тесты достаточно хороши для диагностики мальабсорбции жиров и стеатореи, но не позволяют отличить панкреатическую стеаторею от других форм мальабсорбции жиров. Метаболизм триглицеридов до CO_2 зависит не только от гидролиза панкреатической липазой, но также от всасывания в кишечнике, метаболизма в печени и вентиляции, а заболевания тонкой кишки, печени и легких могут влиять на точность этих дыхательных тестов. Описаны различные модификации для улучшения специфичности дыхательных тестов функции поджелудочной железы. Дыхательный тест с октаноатом холестерина был исследован у больных хроническим панкреатитом различной степени тяжести. Он показал нормальную или почти нормальную экскрецию CO_2 у пациентов с хроническим панкреатитом без стеатореи, но выраженную ненормальную экскрецию CO_2 у пациентов с хроническим панкреатитом со стеатореей. Добавление фермента поджелудочной железы к тестируемой еде увеличило уровень CO_2 у всех пациентов со стеатореей от умеренной до тяжелой степени, что позволяет предположить, что стеаторея была панкреатического происхождения. Эта модификация улучшила специфичность этого теста, но не чувствительность. В другой модификации была предпринята попытка скорректировать изменения всасывающей способности кишечника путем одновременного приема внутрь триглицерида и жирной кислоты. Абсорбция жирных кислот не зависит от активности

внутрипросветной липазы. В этом тесте ^{13}C -меченый триолеин и ^3H -меченая олеиновая кислота вводились перорально одновременно, а метаболиты измерялись в сыворотке. Хотя это и не является строго «дыхательным тестом», этот тест использует аналогичное обоснование. Абсорбция меченого триолеина, но не абсорбция олеиновой кислоты, должна зависеть от внутрипросветной концентрации липазы. Таким образом, соотношение между абсорбцией триглицеридов жирных кислот должно отражать активность внутрипросветной липазы. Непанкреатические факторы, изменяющие всасывание или метаболизм триглицеридов или жирных кислот, должны изменять уровень как триглицеридов, так и жирных кислот и, таким образом, не должны влиять на их соотношение. Тест показал высокую степень чувствительности и специфичности у пациентов с прогрессирующим заболеванием со стеатореей. Другая модификация включает введение смешанного триглицерида, состоящего из одной жирной кислоты со средней длиной цепи в положении 2 и двух жирных кислот с длинной цепью в положениях 1 и 3. Обоснование теста состоит в том, что две стеариловые группы должны быть отщеплены от глицерина липазой до того, как ^{13}C -октаноилмоноглицерид, жирная кислота со средней длиной цепи, будет абсорбирован и быстро метаболизирован. Лимитирующая стадия окисления до $^{13}\text{CO}_2$ представляет собой гидролиз жирных кислот в положениях 1 и 3 смешанного триглицерида. Одно исследование такого теста пациентов с далеко зашедшим хроническим панкреатитом показало чувствительность 89 % и специфичность 81 % для диагностики панкреатической стеатореи, и была обнаружена превосходная корреляция между выходом липазы в двенадцатиперстной кишке и 6-часовой кумулятивной экскрецией $^{13}\text{CO}_2$ в выдыхаемом воздухе. Тот же тест был применен к пациентам с хроническим панкреатитом различной степени тяжести, и было обнаружено, что он имеет превосходную чувствительность (100%) и специфичность (85%) при тяжелом хроническом панкреатите, но только 46% чувствительность и 69% специфичность при легком хроническом панкреатите.

Стандартный завтрак для теста: порошок 200 mg ^{13}C MTG (INC 650P MTG (2-Octanoyl 1- ^{13}C)-1,3 distearol glycerol) добавляется в сливочное масло, перемешивается, намазывается на хлеб (2 кусочка). Запивается 150 мл теплой жидкостью. Стандартизация процедуры. Образцы выдыхаемого воздуха собираются в специальные мешки каждые 30 минут на протяжении 6 часов, всего 13 мешков (базовый образец + 12 тестовых образцов). После завершения сбора проводится спектрофотометрический анализ доли $^{13}\text{CO}_2$ в общей массе выдыхаемого CO_2 . Считается, что 6-часовая кумулятивная экскреция $^{13}\text{CO}_2$ на уровне 23% указывает на нормальную функцию поджелудочной железы. Значения меньше этого указывает на нарушение липолитической активности поджелудочной железы.

Этот тест также можно использовать для оценки эффектов заместительной ферментативной терапии (ЗФТ).

Основная проблема отсутствие общепринятых стандартизованных протоколов проведения таких тестов.

Дыхательные тесты с дипептидом

Японские специалисты разработали дыхательный тест с дипептидом (^{13}C -dipeptide (benzoyl-L-tyrosyl-[1- ^{13}C] alanine: Bz-Tyr-Ala) breath test) [Yukimoto Ishii, Tadashi Kohno, Asuka Ito, Shigeru Suzuki, Tomohisa Kohno, Tadatoshi Takayama, Satoshi Asai, Measurement of extra-pancreatic secretory function by ^{13}C -dipeptide breath test, Translational Research, Volume 149, Issue 6, 2007, Pages 298-303, ISSN 1931-5244]. Авторы показали, что кумулятивная экскреция $^{13}\text{CO}_2$ в выдыхаемом воздухе была значительно ниже у пациентов с хроническим панкреатитом и ПЭН, по сравнению с практически здоровыми лицами. Bz-Tyr-Ala дыхательный тест упоминается в публикациях других автор как весьма перспективный тест для оценки ПЭН. Однако тест не отмечается в рекомендациях (guidelines), в разделе по диагностике ПЭН, за исключением японских рекомендаций, опубликованных в 2022 году (Evidence).

Итог по разделу

Существует консенсус в отношении того, что исследование экзокринной функции поджелудочной железы важно для диагностики и лечения ПЭН, но (1) в настоящее время не существует оптимального теста (Uc A, Andersen DK, Bellin MD, et al. 2016) и (2) экзокринный секрет поджелудочной железы является лишь одним из компонентов пищеварения и всасывания, который необходимо учитывать при лечении или профилактике дефицита микроэлементов или макронутриентов, т.е. необходима сочетанная оценка мальнутриции с результатами тестов для надежной диагностики ПЭН (Whitcomb DC, Duggan SN, Martindale R, et al. 2022).

Выбор того, какой тест следует использовать, сложен и, обычно, отличается от специалиста к специалисту, от центра к центру. Каждый общий тест имеет преимущества и ограничения, и они часто не коррелируют друг с другом. (Weintraub A, Blau H, Mussaffi H, et al. 2009). Топически морфологические визуализирующие тесты не коррелируют с ПЭН, за исключением выраженной кальцификации и атрофии поджелудочной железы (Zhan W, Akshintala V, Greer PJ, et al. 2020; Swensson J, Zaheer A, Conwell D, et al. 2021). Секретин-стимулированная МРТ-холангиопанкреатограмма может быть ценной в диагностике ХП, но ценность диагностики ПЭН остается экспериментальной (Madzak A, Olesen SS, Haldorsen IS, et al. 2017; Steinkohl E, Olesen SS, Mark EB, et al. 2020; Tirkes T, Yadav D, Conwell DL, et al. 2019)

В прошлом «золотым стандартом» была экскреция жира с калом с расчетом коэффициента абсорбции жира (CFA) (Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, et al. 2010; Borowitz D, Konstan MW, O'Rourke A, et al. 2007; Waljee AK, Dimagno MJ, Wu BU, et al. 2009) Этот тест является обременительным для пациентов, дорогой, громоздкий, низко чувствительный и от него начинают активно отказываться, хотя выраженная стеаторея, по-прежнему, остается важным признаком далеко зашедшей ПЭН. Коэффициента абсорбции жира остается «золотым стандартом» для фармацевтических испытаний ферментов поджелудочной железы.

Наиболее широко используемым в клинической практике тестом является фекальный тест на эластазу-1 человека (FEL-1)1, (de Rijk FEM, van Veldhuisen CL, Besselink MG, et al. 2022; Lohr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. 2017; Toth AZ, Szabo A, Hegyi E, et al. 2017)

Тест помогает провести градацию степени выраженности ПЭН (различать нормальный, легкий и средний и тяжелый варианты ПЭН), при централизованном лабораторном контроле. Однако, результаты тестов не всегда воспроизводимы (особенно в децентрализованном варианте) и высока частота ложноположительных результатов.

Дыхательный тест с 13С-смешанными триглицеридами (13С-MTG), по-видимому, является достаточно точным для выявления ПЭН и широко используется в странах Европы (Keller J, Hammer HF, Afolabi PR, et al.2021)

Новым непрямым тестом ПЭН является тест, при котором измеряют активность кишечной липазы, по анализу крови на мальабсорбцию липидов (МВТ).82 Комбинация пентадекановой кислоты (РА), свободной жирной кислоты, и тригептадекановой кислоты (ТНА), триглицерида, который требует липазы поджелудочной железы для абсорбции и гептадекановая кислота (ГК) проглатывается, и образцы крови берутся в течение 9 часов. Этот тест, по-видимому, более чувствителен к нарушениям переваривания жиров, чем CFA (Brownell JN, Schall JJ, Stallings VA.2019) В настоящее время проводятся дальнейшие исследования.

Имеется достаточно данных, показывающих существенную вариабельность развития ПЭН. Кроме того, люди, по-видимому, обладают гораздо большей ацинарной клеточной массой и секрецией пищеварительных ферментов, чем это необходимо для здоровья (т.е. так называемый физиологический резерв). Более ранние исследования указывающие, что 90% массы ацинарных клеток может быть утрачено без развития тяжелого нарушения пищеварения, вызывают сомнения, так как не учитываются адаптационные возможности кишечника, и в исследованиях ферментативно заместительной терапии (ФЗТ) у пациентов с документированной ПЭН, большая часть пищевого жира все еще поглощается при терапии плацебо (обычно > 70%). Показано, что у некоторых пациентов с терминальной стадией хронического панкреатита определяется нормальная абсорбция жира, демонстрирующая высокую вариабельность комплексной патофизиологии ПЭН отдельных пациентов. Таким образом, концепция панкреатической экзокринной недостаточности должна включать не только массу ацинарных клеток и перевариваемый продукт, но и также потребности в нутриентах, фактическое питание и специфические алиментарные последствия (мальнутрицию), возникающие у пациентов с ПЭН, структуру и функции кишечника.

Список основных публикаций к разделу

1. Chronic Pancreatitis in the 21st Century - Research Challenges and Opportunities: Summary of a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Workshop / Uc A, Andersen DK [et al.] // Pancreas. – 2016, № 45. – P.1365-1375.
2. AGA-Pancreas Fest Joint Symposium on Exocrine Pancreatic Insufficiency / Whitcomb DC [et al.] // Gastro Hep Advances, 2023. - doi: <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2022.11.008>.
3. Exocrine pancreatic function testing in patients with cystic fibrosis and pancreatic sufficiency: a correlation study / Weintraub A [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2009, № 48. – P. 306-310.

4. Low serum trypsinogen levels in chronic pancreatitis: Correlation with parenchymal loss, exocrine pancreatic insufficiency, and diabetes but not CT-based cambridge severity scores for fibrosis / Zhan W [et al.] // *Pancreatology*. – 2020, № 20. – P. 1368-1378.
5. Secretin-stimulated MRI characterization of pancreatic morphology and function in patients with chronic pancreatitis / Madzak A [et al.] // *Pancreatology*. – 2017, № 17. – P. 228-236.
6. Progression of parenchymal and ductal findings in patients with chronic pancreatitis: A 4-year follow-up MRI study / Steinkohl E [et al.] // *Eur J Radiol*. – 2020, № 125.
7. Magnetic resonance imaging as a non-invasive method for the assessment of pancreatic fibrosis (MINIMAP): a comprehensive study design from the consortium for the study of chronic pancreatitis, diabetes, and pancreatic cancer / Tirkes T [et al.] // *Abdom Radiol (NY)*. – 2019, № 44. – P.2809-2821.
8. Secretin-Enhanced MRCP: How and Why-AJR Expert Panel Narrative Review / Swensson J [et al.] // *AJR Am J Roentgenol*. – 2021, № 216. – P.1139-1149.
9. Pancrelipase Delayed-Release Capsules (CREON) for Exocrine Pancreatic Insufficiency due to Chronic Pancreatitis or Pancreatic Surgery: A Double-Blind Randomized Trial / Whitcomb DC [et al.] // *Am J Gastroenterol*. – 2010, № 105. – P.2276-2286.
10. Coefficients of fat and nitrogen absorption in healthy subjects and individuals with cystic fibrosis / Borowitz D [et al.] // *J Pediatr Pharmacol Ther*. – 2007, № 12. – P. 47-52.
11. Systematic review: pancreatic enzyme treatment of malabsorption associated with chronic pancreatitis / Waljee AK [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2009, № 29. – P. 235-246.
12. Diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: An international expert survey and case vignette study / de Rijk FEM [et al.] // *Pancreatology*. – 2022.
13. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) / Lohr JM [et al.] // *United European Gastroenterol J*. – 2017, № 5. – P. 153-199.
14. Detection of human elastase isoforms by the ScheBo Pancreatic Elastase 1 Test Toth AZ [et al.] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. – 2017, № 312. - P606-614.
15. European guideline on indications, performance and clinical impact of (13) C-breath tests in adult and pediatric patients: An EAGEN, ESNM, and ESPGHAN consensus, supported by EPC / Keller J [et al.] // *United European Gastroenterol J*. – 2021, № 9. – P. 598-625.
16. Brownell JN, Schall JI, Stallings VA. Pancreatic Function in Chronic Pancreatitis: A Cohort Study Comparing 3 Methods of Detecting Fat Malabsorption and the Impact of Shortterm Pancreatic Enzyme Replacement

Therapy / Brownell JN, Schall JI, Stallings VA. // Pancreas. – 2019, № 48. – P. 1068-1078.

7. ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ ЭКЗОКРИННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ПЭН): КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Преамбула

Простое клиническое определение ПЭН может быть полезным в некоторых случаях. Клинически: ПЭН определяется как неадекватное поступление пищеварительных ферментов поджелудочной железы с пищей для удовлетворения пищевых потребностей и устраняется при соответствующем лечении. Однако это не касается ни контекста клинического вопроса вариантности, ни порогового снижения экзокринной секреции поджелудочной железы, способствующего появлению признаков и симптомов нарушения пищеварения и последующего развития мальнутриции.

Основываясь на критическом обзоре имеющихся рекомендаций, можно отметить следующее. Патофизиологическая сущность ПЭН: ПЭН представляет собой расстройство, вызванное неспособностью ферментов поджелудочной железы обеспечить в кишечнике минимальный/пороговый уровень специфических панкреатических пищеварительных ферментов, что приводит к недостаточному ферментативному перевариванию ряда нутриентов и с течением времени не обеспечивается удовлетворение в питательных, физиологических и метаболических потребностях организма.

Основные характеристики ПЭН: дефицит микро- и макронутриентов, особенно незаменимых жиров и жирорастворимых витаминов, желудочно-кишечные симптомы нарушения пищеварения питательных веществ и изменениями нутритивного статуса, с изменением образа жизни, диктующими необходимость проведения лечения в виде оптимизации питания, включая пищевые добавки и/или назначение адекватной заместительной терапии ферментами поджелудочной железы.

Питание является общим термином, охватывающим ассимиляцию и использование всех метаболических и физиологических потребностей живых организмов в различных условиях. Основываясь на этом целостном представлении, порог для ПЭН является функцией от (1) потребностей пациента в питании с учетом пола, возраста, роста, сопутствующих заболеваний и хронического воспалительно/катаболического состояния, (2) клинического питания с учетом доступности компонентов, культуры, специализированных диет, пищевой ценности отдельных продуктов, (3) остаточной экзокринной части поджелудочной железы и (4) всасывательной способности кишечника в зависимости от нормальной или послеоперационной анатомии, функционального состояния слизистой оболочки, адекватности моторики, выраженности воспаления, состояния микробиоты и физиологической адаптации. Все вышеизложенное

обосновывает необходимость детальной оценки нутритивного (трофологического) статуса пациента при подозрении заболевания и/или состояния с риском наличия ПЭН.

Особенности объективной оценки нутритивного статуса

Оценка состава массы тела считается ключевым фактором для оценки общего состояния здоровья человека, и ее измерение все чаще считается ценным и необходимым методом в клинической практике.

Распространенным в рутинной клинической практике является использования индекса массы тела (ИМТ) и антропометрических показателей оценки нутритивного статуса. Однако, уже давно пришли к выводу, что ИМТ не имеет большого диагностического значения, поскольку более высокие или низкие значения ИМТ не отражают индивидуальные особенности нутритивного статуса (A. Talluri, 2003) В редакционной статье журнала по клиническому питанию обозначено следующее «ИМТ имеет ограничения для сопоставления у индивидуальных лиц, как и для применения на популяции из-за различий в составе компонентов массы тела. Чтобы преодолеть недостатки ИМТ и, чтобы учесть больше деталей фенотипа, необходимо проводить анализ состава компонентов массы тела» [EDITORIAL: From BMI to functional body composition. European Journal of Clinical Nutrition (2013) 67, 1119–1121].

Практически отсутствуют доказательства регистрации конкретных антропометрических измерений для оценки мальнутриции у пациентов с ПЭН, с значительно ограниченны такие данные при хроническом панкреатите (Tinja J, Reshmi S, Rajesh G, et al. 2010).

Имеются попытки разработки моделей метаболизма всего тела, которые требуют новых методологических подходов для интеграции молекулярных, органных, клеточных и физиологических данных. Имеющиеся новые подходы к реконструкции метаболической сети, в котором использовалась информация о конкретных органах из литературы и данные о метаболомике для создания двух реконструкций метаболизма всего тела с учетом пола (WBM). Эти реконструкции отражают метаболизм 26 органов и шести типов клеток крови. Каждая реконструкция WBM представляет собой органический метаболизм всего тела с более чем 80000 биохимических реакций в анатомически и физиологически последовательной манере, что позволяет провести персонализацию метаболизма и компонентов массы тела, т.е. персонализировать оценку нутритивного статуса.

Установлено, что метаболические потребности варьируются в зависимости от возраста и других физиологических условий. При этом, общая масса всех клеточных элементов в организме, которые составляют всю метаболически активную ткань тела, часть этих клеток имеет наиболее выраженный метаболический потенциал и носит название – активная

клеточная масса (АКМ). Дополнительной, метаболически важной характеристикой, является гомеостаз гидратации клеток, т.е. общий объем внутриклеточной жидкости и его соотношение с общим объемом внеклеточной жидкости. Основными компонентами массы тела человека, обеспечивающими объективную оценку нутритивного статуса, являются: жировая масса (ЖМ), безжировая часть массы (БЖМ), активная клеточная часть массы (АКМ), общая вода (ОВ), общий объем жидкость (ООЖ), объем внеклеточной жидкости (ОВнек.Ж.), объем внутриклеточной жидкости (Овнук.Ж.). Такую дифференциацию компонентов массы тела проводят биоимпедансометрией и такой набор показателей достаточен для объективной оценки нутритивного статуса. Основная суть этого методом является пропускание через тело слабого электрического тока, отличающегося в прохождении по разным тканям (мышечной, жировой, костной и др.). В результате общая картина содержания жира, мышечной массы, распределение жидкости в нашем организме дают разные показатели. Процедура совершенно безболезненна и неинвазивна. Это исследование обеспечивает возможность получить достоверные оценки жирового, белкового и водного обмена, а также ряд метаболических процессов в организме [4]. Stepanov, Yu.M., et all, 2015).

Применение биоимпедансометрии у пациентов с ПЭН (Lazaruk T., Fediv O., 2021) показало следующее: процент жировой массы, масса висцерального жира и мышечной масса коррелируют с уровнем фекальной эластазы-1, более того, метаболически активная клеточная масса уменьшается уже при легкой степени ПЭН на 5 кг, средней степени на 7 кг, при тяжелой -9 кг, а масса висцерального жира повышается на 4-5 кг при всех вариантах ПЭН.

Таким образом, биоимпедансометрия может и должна использоваться у пациентов с подозрением на заболевания и/или состояния сопровождающиеся развитием ПЭН, как и для контроля эффективности ферментозаместительной терапии. Что подтверждается экспертами Европейского общества по клиническому питанию и метаболизму (European Society of Clinical Nutrition and Metabolism - ESPEN) в рекомендациях по питанию при остром и хроническом панкреатите, в разделе «Точная оценка питания обязательна для выявления признаков мальабсорбции», фразой: «Симптомы включают потерю веса, изменение компонентов массы тела при анализе биоимпеданса и маркеры низкого уровня питания (альбумин, холинэстераза, преальбумин, ретинол-связывающий белок и магний)» (Marianna Arvanitakis, et all, 2020)

Список основных публикаций к разделу

1. The application of body cell mass index for studying muscle mass changes in health and disease conditions / Talluri A. [et al.] // Acta Diabetol. – 2003, № 40. – S.286–S.289.

2. Anthropometric, biochemical, clinical and dietary assessment for malnutrition in South Indian patients with chronic pancreatitis / Tinju J [et al.] // Trop Gastroenterol. – 2010, № 31. – P. 285–290.
3. Bioimpedansometriia v otsynsi nutrityvnoho statusu khvorykh na khronichni zapal ni zakhvoriuvannia kyshechnyka [Bioimpedansometry in assessing the nutritional status of patients with chronic inflammatory bowel disease] / Stepanov, Yu.M. [et al.] // Hastroenterolohiia –Gastroenterology. – 2015, № 2 (56). – P. 59-66.
4. Lazaruk, T. Assessment of bioelectrical impedance analysis in patients with chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease considering exocrine pancreatic insufficiency / Lazaruk T., Fediv O. // Journal of Education, Health and Sport. – 2021, № 11(1). – P. 219-224.
5. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis / Marianna Arvanitakis [et al.] // Clinical Nutrition. – 2020, Vol. 39. – Is. 3. – P. 612-631.

Рациональные для практики клинические рекомендации.

1. Выделить группы риска наличия ПЭН.

Состояния с очень высокой вероятностью наличия ПЭН, не требующие дополнительно подтверждения наличия ПЭН:

1. Рак головки поджелудочной железы
2. Предоперационное и послеоперационное лечение рака головки поджелудочной железы с сохранением привратника или без него
3. Тотальная панкреатэктомия
4. Стеаторея или симптомы мальабсорбции у пациентов с ХП с расширенным протоком поджелудочной железы или выраженной кальцификацией поджелудочной железы
5. Тяжелый некротический панкреатит

Пациенты, которым требуется предварительное обследование на наличие ПЭН

1. Желудочно-кишечные симптомы диспепсии при резистентности к лечению, с известными сопутствующими заболеваниями или без них
2. Симптомы нарушения пищеварения в виде: стеатореи, потери веса, диареи, боли в животе и/или вздутие живота.
3. Сопутствующие состояния: пациенты с глютеновой болезнью, СРК-Д, ВИЧ, диабетом 1 типа и острым тяжелым панкреатитом после уменьшения степени тяжести обострения.

2. Что делать после положительного теста на ПЭН.

1. Положительный результат на ПЭН требует визуализации поперечного сечения поджелудочной железы (КТ, МРТ), чтобы

исключить развивающуюся обструктивную опухоль или другие органические изменения.

2. Если проведенное исследование не выявило топически-морфологическую причину ПЭН со стороны поджелудочной железы, следует повторить тест на ПЭН, даже если пациент уже начал ФЗТ.
 3. Выполните полную оценку недостаточности питания (мальнутриции) с учетом истории болезни и маркеров сыворотки, в частности магния, витамина Е и ретинол-связывающего белка.
3. *Обратить внимание на варианты при разной этиологии ПЭН.*

3.1. ПЭН часто встречается у пациентов с хроническим панкреатитом (ХП). Учитывая высокую распространенность ПЭН у пациентов с тяжелым ХП, в большинстве случаев тестирование на ПЭН не требуется, и лечение ФЗТ может начинаться.

При ХП прогрессирующее необратимое разрушение ткани поджелудочной железы приводит к ПЭН. Стеаторея - это очень поздний симптом, связанный с тяжелой ПЭН и значительной декомпенсацией. В долгосрочной перспективе морфологические изменения и развитие стеатореи или других признаков мальабсорбции повышают вероятность наличия ПЭН у пациентов с ХП. В качестве уточнения этиологических факторов ХП были определены алкогольная этиология, непроходимость протоков поджелудочной железы, кальцификация и продолжительность заболевания. ПЭН сообщается у 94% пациентов в течение 10 лет от начала ХП. Многофакторный анализ показал связь между повышенной смертностью при ХП и наличием ПЭН (OR 2,59). (de la Iglesia-Garcia D, Vallejo-Sendra N, Iglesias-Garcia J, et al. 2018). Учитывая высокую вероятность ПЭН в этой ситуации и наблюдаемые преимущества ФЗТ, тестирование с ПЭН является избыточным (Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, et al. 2021).

3.2. ПЭН может возникнуть после тяжелого острого панкреатита (ТОП), особенно при некрозе, рецидиве ТОП или при наличии псевдокист. Пациентам с острым некротическим панкреатитом следует начинать регулярный прием ФЗТ, как только они смогут начать пероральный прием пищи.

Тест FEL-1 использовался для мониторинга присутствия ПЭН после ТОП. Распространенность ПЭН после тяжелых и легких приступов ТОП составила 60,5% и 55,6% соответственно. Хотя с течением времени наблюдается некоторое восстановление экзокринной функции, метаанализ 39 долгосрочных исследований у пациентов с ТОП показал, что ПЭН возникала с общей частотой 62%, была выше у пациентов с тяжелой формой ОП (66 %) по сравнению с пациентами с легкой формой ОП (46%) ($p = 0,001$) и сохранялась у 35% пациентов при длительном наблюдении, с объединенной распространенностью 21% и 42% у пациентов с легкой и тяжелой формой ОП. Хотя PEI чаще встречался у пациентов с некрозом ($p < 0,0001$), не было

никакой разницы в распространенности ПЭН у пациентов с некрозом $\geq 50\%$ по сравнению с пациентами без некроза $< 50\%$ ($p = 0,172$) (Huang W, de la Iglesia-García D, Baston-Rey I, et al. 2019). Кроме того, в долгосрочном исследовании с участием пациентов, участвовавших в РКИ, сравнивающих открытую некрэктомию с техникой поэтапного дренирования, при медиане наблюдения 86 месяцев (± 11 месяцев) частота ПЭН составила 29% у пациентов, у которых было повышено лечение некроза, по сравнению с 56% у пациентов, перенесших открытую некрэктомию ($p = 0,03$) (Holleman RA, Bakker OJ, Boermeester MA, et al. 2019)

При рассмотрении вероятности ПЭН у пациентов после ТОП следует использовать клиническую оценку, а не прямое тестирование на ПЭН. Пациент с почти полным некрозом, скорее всего, будет иметь ПЭН, тогда как пациент, который выздоровел только от отечного панкреатита, без остаточного структурного повреждения железы, может иметь нормальную экзокринную функцию (хотя распространенность ПЭН, по-видимому, составляет 24%, даже в этой группе пациентов). Тестирование после выздоровления может помочь определить, не нарушена ли долгосрочная экзокринная функция. Если клиницист не уверен в вероятности или тяжести ПЭН, следует начать ФЗТ, чтобы предотвратить нарушение питания, и следует провести функциональные тесты.

3.3 ПЭН часто встречается как при операбельном, так и при неоперабельном раке поджелудочной железы (РПЖ) и имеет прогрессирующий характер. Учитывая высокую распространенность ПЭН в этой популяции пациентов, рутинное тестирование на наличие ПЭН не требуется, и рекомендуется начать лечение (Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, et al. 2021).

РПЖ вызывает фиброзную реакцию с последующим снижением экзокринной функции. Опухоли, возникающие в головке поджелудочной железы, могут напрямую блокировать протоки поджелудочной железы и связаны с ПЭН. Гастродуоденальная асинхрония и дуоденальная непроходимость, часто встречаются у пациентов с неоперабельным РПЖ, при этом ПЭН затрагивает 66–94% пациентов на момент обращения. Кроме того, ПЭН прогрессирует у пациентов с неоперабельным РПЖ, с оценочным снижением экзокринной функции на 10% в месяц. Вывод очевиден: если у пациента с РПЖ обнаруживается нормальная функция поджелудочной железы при поступлении, вполне вероятно, что впоследствии разовьется ПЭН. Многочисленные национальные руководства рекомендуют рутинное использование ФЗТ у пациентов с неоперабельным РПЖ, а функциональные тесты поджелудочной железы необходимы только в том случае, если причина симптомов неясна. Однако, несмотря на эти рекомендации, имеются три проспективных рандомизированных исследования показывающих ограниченную пользу ФЗТ у таких пациентов. Хирургия, особенно панкреатодуоденэктомия, напрямую связана с ПЭН, поскольку она

физически уменьшает объем экзокринного компонента поджелудочной железы и снижает стимуляцию железы. В метаанализе 693 пациентов с РПЖ, из девяти обсервационных когортных исследований, медиана распространенности ПЭН составила 44% до панкреатодуоденэктомии, 20% до дистальной панкреатэктомии и 25–50% у пациентов с местнораспространенным РПЖ (Tseng DSJ, Molenaar IQ, Besselink MG, et al. 2016). Высокая распространенность ПЭН у пациентов с РПЖ (до и после операции) означает, что тестирование ПЭН мало что дает в практическом ведении таких пациентов. Преимущества для выживаемости пациентов и качества жизни с помощью ФЗТ, которые были продемонстрированы у этих пациентов, означают, что лечение обычно будет показано независимо от результата выявления ПЭН.

3.4. ПЭН у пациентов с симптомами нарушения пищеварения при отсутствии тяжелого заболевания поджелудочной железы (глютеновая болезнь, сахарный диабет, синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания кишечника, ВИЧ, состояния после бариатрической хирургии). В этих случаях следует провести тестирование на ПЭН, в большинстве рекомендаций предлагается тест на фекальную эластазу (FEL-1).

FEL-1 успешно использовался в качестве метода для выявления случаев ПЭН у меньшинства пациентов с глютеновой болезнью, СД 1 типа, ВИЧ, синдромом раздраженного кишечника с преобладанием диареи (IBS-D) и тяжелыми симптомами после бариатрической хирургии. Уровни FEL-1 <200 мкг / г стула были зарегистрированы у 11,5–13,1% пациентов, обращающихся в клиники вторичной медицинской помощи, а отдельное исследование показало, что 79,6% пациентов с низким FEL-1 ответили на ФЗТ, что указывает на то, что у них есть ПЭН. Необходимы данные последующего наблюдения, чтобы установить, у скольких из этих пациентов развилась патология поджелудочной железы. Из-за проблем с точной диагностикой ПЭН и разнообразием сопровождающих ее общих хронических симптомов, существует ряд состояний, которые могут либо имитировать ПЭН, либо перекрываться с ПЭН. Эти состояния перечислены выше, некоторые авторы к ним добавляют: синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонком кишечнике, дисахаридазную недостаточности, желчную диарею, лямблиоз.

Глютеновая болезнь (целиакия)

3.4.1. Пациенты с глютеновой болезнью на безглютеновой диете, но все еще имеют диарею, должны быть исследованы на ПЭН и при положительном результате необходимо провести ФЗТ. ФТЗ следует пересматривать не реже одного раза в год, поскольку длительное лечение может не потребоваться.

У пациентов с нелеченной глютеновой болезнью распространенность ПЭН колеблется от 4% до 80%, в одном исследовании субнормальная секреция как минимум 1 фермента ПЖ наблюдалась у 22-33% пациентов с нелеченной целиакией. Сообщалось о нормализации фекального химотрипсина почти у всех пациентов с глютеновой болезнью на строгой безглютеновой диете, что говорит об отсутствии структурного повреждения ПЖ при этом заболевании. Было высказано предположение, что развитие экзокринной дисфункции ПЖ при целиакии связано с атрофией ворсинок слизистой оболочки и, таким образом, ПЭН может разрешиться при регенерации слизистой оболочки кишки на безглютеновой диете. В одном из исследований показано, что при целиакии ПЭН была диагностирована в 28%, на основании аномальных уровней эластазы в кале, при этом в 90% из них наблюдалась атрофия ворсинок двенадцатиперстной кишки, у 1 пациента в анамнезе было несколько эпизодов острого панкреатита. Пациенты были переведены на безглютеновую диету, через 3 месяца у 7 пациентов был проведен повторный тест на фекальную эластазу, который нормализовался во всех случаях, за исключением пациента с предшествующими явлениями острого панкреатита. Патологические механизмы ПЭН при целиакии могут быть многофакторными. Первичным механизмом может быть нарушение постпрандиальной реакции на внутрипросветное содержимое со стороны атрофированной слизистой оболочки верхних отделов кишечника с измененным синтезом, хранением и/или секрецией секретина и холецистокинина (ХЦК), которые являются мощными стимуляторами панкреатической секреции. Постпрандиальные уровни ХЦК в плазме были значительно ниже у пациентов с нелеченой глютеновой болезнью по сравнению с контрольной группой и достоверно коррелировали с уровнями фекальной эластазы. Нарушение высвобождения ХЦК приводит к уменьшению стимуляции и секреции ПЖ, постцибальной асинхронии между опорожнением желудка и сокращением желчного пузыря и нарушению переваривания жиров. Также сообщалось о снижении высвобождения секретина сильно поврежденной слизистой оболочкой тощей кишки. Признаки мальнутриции связаны с нарушением секреции поджелудочной железы, следовательно, неудивительно, что белковая недостаточность при целиакии связана со снижением продукции панкреатических ферментов, а также со структурными изменениями в ПЖ, включая атрофию ацинарных клеток, снижение количества секреторных гранул, панкреатический фиброз и уменьшение размеров головки ПЖ. Однако в одном исследовании сообщалось, что ПЭН при целиакии может не зависеть от статуса питания. Имеются некоторые данные о нарушении всасывания аминокислот у пациентов с нелеченной глютеновой болезнью, что может способствовать ПЭН за счет ограничения субстратов для синтеза пищеварительных ферментов.

Сахарный диабет

3.4.2. Пациенты с сахарным диабетом могут иметь ПЭН; однако точная распространенность пока не имеет достаточно обоснованных данных. Пациентам с соответствующими симптомами следует обследовать на предмет патологии поджелудочной железы.

Сахарный диабет (СД) может привести к развитию ПЭН. В литературе обсуждаются следующие причины: отсутствие трофического эффекта инсулина на ацинарные клетки, аутоиммунная деструкция островковых клеток и снижение секреторной функции ПЖ из-за диабетической невропатии. Кроме того, отмечено, что у больных СД 1 типа ПЖ имеет меньшие размеры.

Есть несколько крупных исследований, изучивших распространенность ПЭН у пациентов с сахарным диабетом (СД), из которых следуют следующие показатели, 26–57% и 12–36% для пациентов с СД 1 и 2 типа, соответственно. Низкие уровни FEL-1 были связаны со снижением гликемического контроля у пациентов с СД ($p = 0,031$), и одно исследование также показало слабую связь со сниженным ИМТ. Другое исследование показало отрицательную корреляцию между уровнем FEL-1 и продолжительностью СД. Эти данные также подтверждают концепцию, что ПЭН может быть осложнением СД. Одно исследование с участием пациентов с СД и низким уровнем FEL-1 (определяемым как <100 мкг / г) показало, что ФЗТ снижает частоту эпизодов гипогликемии. Это исследование, однако, включало несколько пациентов с симптомами, которые были бы совместимы с ПЭН. Несмотря на высокую распространенность ПЭН у пациентов с СД, идентификация лиц, которым может быть полезна ФЗТ, и потенциальное долгосрочное влияние на важные исходы, связанные с диабетом, требует дальнейшего исследования, поскольку ПЭН следует рассматривать как симптом заболевания, а не болезнь саму по себе. Следует исследовать впервые возникший диабет при отсутствии типичных факторов риска, поскольку это может быть первым признаком рака поджелудочной железы или ХП.

Воспалительные заболевания кишечника

3.4.3. Пациенты с неинфекционными воспалительными заболеваниями кишечника, продолжающейся диареей на фоне адекватного лечения основных заболеваний должны быть исследованы на наличие ПЭН и последующей её коррекцией.

От 14 до 74% пациентов с ВЗК могут страдать от ПЭН. Болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) представляют собой хронические рецидивирующие иммуноопосредованные заболевания желудочно-кишечного тракта, характеризующиеся хроническим воспалением ЖКТ. Предполагается, что эти расстройства являются результатом aberrантного иммунного ответа и потери толерантности к нормальной кишечной флоре. Пациенты с ВЗК имеют повышенный риск развития ПЭН,

особенно если у них наблюдается ≥ 3 дефекаций в день, жидкий стул или хирургическое вмешательство в анамнезе. Вскрытие показало поражение ПЖ у 38% пациентов с болезнью Крона и у 53% пациентов с язвенным колитом без признаков панкреатита в анамнезе. В одном исследовании было продемонстрировано, что у пациентов с БК значительно снижена активность липазы, амилазы и трипсина по сравнению с контрольной группой; эти изменения не коррелируют с продолжительностью заболевания, локализацией или протяженностью предшествующей резекции кишечника. Факторами, связанными с нарушением функции ПЖ, были активность заболевания, локализация и степень поражения кишечника. Распространенность ПЭН, основанная на низком уровне фекальной эластазы, у пациентов с болезнью Крона колеблется от 14% до 30%. У 35% пациентов с БК нарушена секреция бикарбонатов и/или ферментов ПЖ. В зависимости от распространенности поражения ЖКТ (подвздошная кишка, толстая кишка или сочетание) у пациентов с болезнью Крона аномальная экскреция жира(стеаторея) варьирует от 17% до 35%. Возможные механизмы развития ПЭН при БК включают панкреатические аутоантитела, дуоденальный рефлюкс и снижение выделения секреторных гормонов. Около трети пациентов с БК имеют аутоантитела к компонентам ПЖ, что позволяет предположить, что ПЭН может быть результатом иммунологической индукции путей, нарушающих внешнесекреторную функцию. Эти антитела кажутся специфичными для БК, в отличие от людей с ЯК или без ВЗК. Другими возможными механизмами развития ПЭН у пациентов с болезнью Крона предполагаются дуоденальный рефлюкс в проток ПЖ через воспаленный и несостоятельный фатеров сосочек и образование фистулы между протоком ПЖ и двенадцатиперстной кишкой. Эти процессы могут играть роль в ассоциированной с БК ПЭН, повреждая проток ПЖ. Действительно, у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом (ЯК) сообщалось о патологических изменениях в протоке ПЖ, которые могут препятствовать оттоку секрета. Наконец, рубцевание или воспаление может снизить секрецию кишечных гормонов, способствуя тем самым развитию ПЭН. В исследованиях по ЯК у 22% пациентов с ЯК уровень эластазы в кале был ≤ 200 мкг/г, а у 9% наблюдалась тяжелая ПЭН (эластаза в кале ≤ 100 мкг/г), у 50% пациентов с ЯК была обнаружена недостаточность бикарбоната и/или фермента. По данным МР холангиопанкреатографии у 16,5% пациентов с ЯК была обнаружена аномалия протока ПЖ, по сравнению с пациентами в контрольной группе.

3.4.4. Пациенты с почечной недостаточностью и ревматологическими заболеваниями могут иметь повышенную распространенность ПЭН, но необходимы дальнейшие исследования, прежде чем можно будет рекомендовать рутинное тестирование на ПЭН. Однако, при выявлении ПЭН у этой группы пациентов возможно проведение экспериментальной ФЗТ

Авторы, описавшие наличие ПЭН по уровню FEL-1 (Ventrucci M, Cipolla A, Middonna M, et al. 2000) при почечной недостаточности назвали это состояние как уремическая панкреатопатия. Панкреатопатия описана другими авторами при полиартритах, сопровождающих ревматологические заболевания (Kauppi M, Kankaanpää E, Kautiainen H. 2001).

3.4.5. ПЭН следует рассматривать у пациентов с диарейным вариантом синдрома раздраженного кишечника (СРК-Д). Однако, практическое значение ПЭН в этой группе до конца не ясно.

Такую позицию разделяют эксперты Великобритании в консенсусе по лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы

3.4.6. Пациенты с ВИЧ со стеатореей, диареей или потерей веса должны быть обследованы на ПЭН, с последующим проведением ФЗТ, если будут получены положительные результаты.

Такую позицию разделяют эксперты Великобритании в консенсусе по лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы

3.4.7. У пациентов с неалкогольными заболеваниями печени может наблюдаться повышенная распространенность ПЭН, но ФЗТ в этой группе не изучалась. Возможно проведение экспериментальной ФЗТ.

Авторы из Турции (Salih Voga, et all, 2020) представили качественное и доказательное исследование пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Из данного исследования следует, что у пациентов с НАЖБП уровни фекальной эластазы -1 (FEL-1) были значительно ниже, чем в контрольной группе - 297 [204–517] против 500 [298–678] мкг/г, $p < 0,01$). Доля пациентов с ПЭН (FEL-1 < 200 мкг/г) в группе с НАЖБП (22,7%) было выше, чем в контроле (6%) ($p = 0,011$). Среди пациентов сахарным диабетом и НАЖБП доля лиц с ПЭН была у 25,7% по сравнению с 21% у пациентов без СД. Среди пациентов с НАСГ в 23,5% случаев была выявлена ПЭН, по сравнению с 20,7% у пациентов без НАСГ ($p = 0,76$). Множественный анализ показал, что НАЖБП является предиктором ПЭН независимо от возраста, пола и наличия СД (ОШ = 4,892, $p = 0,021$). Среднее значение фракцию жира по протонной плотности (MRI-PDFF) поджелудочной железы было значительно выше у диабетиков ($13,7\% \pm 3,6\%$ против $8,7\% \pm 5,1\%$, $p = 0,001$). Не было существенной разницы МРТ-PDFF поджелудочной железы между НАСГ и без НАСГ ($P = 0,95$). Среднее значение MRI-PDFF поджелудочной железы было значительно чаще у пациентов с ПЭН ($13,7\% \pm 3,4\%$ против $8,9\% \pm 5,2\%$, $P < 0,01$).

3.4.8. Лица старшей возрастной группы могут иметь повышенную распространенность ПЭН, следовательно, нужно рассматривать вопрос о проведении тестирования на ПЭН, особенно при наличии необъяснимой потери веса и/или диареи у лиц в возрасте старше 60 лет. Возможно проведение экспериментальной ФЗТ.

У лиц пожилого и старческого возраста повышена частота симптомов мальдигестивного расстройства и недоедания, что связано с вероятностью того, что они могут быть вызваны, недостаточной секрецией ферментов поджелудочной железы из-за дегенеративных процессов и повреждения железы. Структурные изменения, происходящие в поджелудочной железе как часть естественного процесса старения, включают пятнистый фиброз, липоматоз, гиперплазию протокового эпителия, расширение протоков и внутрипросветное отложение белка, которые были задокументированы в патологоанатомических исследованиях. Авторы из Великобритании (Campbell JA, et al, 2016) обследовали 1821 пациент, у 13,1% был низкий уровень FEL-1 (<200 мкг/г). Эта распространенность была подвергнута субанализу: 5,4% имели FEL-1 100-200 мкг/г (легкая недостаточность) и 7,6% имели показания фекальной эластазы <100 мкг/г. Низкий уровень FEL-1 был наиболее значимо связан с потерей веса или стеатореей. Анализ сопутствующих заболеваний показал, что низкие уровни были в значительной степени связаны с избыточным потреблением алкоголя (ОШ-2.12 (0.81-5.58), сахарным диабетом (ОШ -2.39 (0.92-6.21) или вирусом иммунодефицита человека; 80,0% пациентов, принимавших ферментные добавки, сообщили о симптоматическом улучшении без различий в реакции между высокими и низкими дозами ФЗТ ($p = 0,761$).

3.4.9. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) может сопровождаться ПЭН, однако неясно что является причиной, и что следствие. Возможно проведение экспериментальной ФЗТ.

СИБР проявляется вздутием живота, диареей, болью/дискомфортом в животе и стеатореей в тяжелых случаях, т.е. аналогично ПЭН. Небольшие по числу пациентов исследования с хроническим панкреатитом и ПЭН отметили примерную распространенность СИБР в этой популяции около 15 %. В последующем метаанализе 13 исследований (518 пациентов с хроническим панкреатитом, прошедшим тестирование на СИБР), общая распространенность СИБР составила 38,6%, с повышенной вероятностью СИБР (ОШ= 2,5), если также присутствовала ПЭН что снова усиливает SIBO как причину и следствие нарушения пищеварения. El Kurdi B, Babar S, El Iskandarani M, et al. Factors That Affect Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Chronic Pancreatitis: A Systematic Review, MetaAnalysis, and Meta-Regression. Clin Transl Gastroenterol 2019;10:e00072.

3.4.10. Другие расстройства с признаками ПЭН.

Есть несколько менее распространенных состояний, которые можно рассматривать как возможные имитаторы ПЭН. Дефицит дисахаридазы лактазы, сахаразы-изомальтазы (палатиназы) и мальтазы-глюкоамилазы может проявляться метеоризмом, вздутием живота и диареей, при этом у 46,7% взрослых имеется, по крайней мере, 1 вариант дисахаридазной недостаточности (Viswanathan L, Rao SSC, Kennedy K, et al, 2020). Следует

принимать во внимание при наличии лямблиоза, который может имитировать симптомы СРК-Д и сопровождаться ПЭН (Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, et al. 2021).

Итог к разделу

Уважаемые коллеги, распознавание панкреатической экзокринной недостаточности процесс тонкий и требующий применения вербального анализа и синтеза, дедукции и индукции, а не механического следования тезису «давай продукцию».

Список основных публикаций к разделу

1. Impaired fecal elastase excretion in uremic pancreopathy / Ventrucci M [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 2000, № 45. – P. 2265–2269.
2. Kauppi, M Exocrine dysfunction of the pancreas in patients with chronic polyarthritis / M Kauppi, E Kankaanpää, H. Kautiainen // *J Clin Rheumatol.* – 2001, № 7. – P. 166–169.
3. Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis / de la Iglesia-Garcia D [et al.] // *J Clin Gastroenterol.* – 2018, № 52. – P. 63–72.
4. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines / Phillips ME [et al.] // *BMJ Open Gastro.* – 2021. – P. 1-17.
5. Exocrine pancreatic insufficiency following acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis / Huang W [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 2019, № 64. – P. 1985–2005.
6. Superiority of step-up approach vs open necrosectomy in long-term follow-up of patients with necrotizing pancreatitis / Hollemans RA [et al.] // *Gastroenterology.* – 2019, № 156. – P. 1016–1026.
7. Pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic or periampullary cancer / Tseng DSJ [et al.] // *Pancreas.* - 2016, № 45. – P. 325–330.
8. Liver and pancreas: ‘Castor and Pollux’ regarding the relationship between hepatic steatosis and pancreas exocrine insufficiency / Salih Boga [et al.] // *Pancreatology.* – 2020, Vol. 20. – Iss. 5. – P. 880-886.
9. Should we Investigate Gastroenterology Patients for Pancreatic Exocrine Insufficiency? A Dual Centre UK Study / Campbell JA [et al.] // *J Gastrointest Liver Dis.* – 2016, № 25(3). – P. 303-309.
10. Prevalence of Disaccharidase Deficiency in Adults With Unexplained Gastrointestinal Symptoms / Viswanathan L [et al.] // *J Neurogastroenterol Motil.* – 2020, № 26. – P. 384-390.
11. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome / Lacy BE [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2021, № 116. – P.17-44.

Ферментативная заместительная терапия ПЭН

Рациональные для практики клинические рекомендации

1. Необходимость проведения рациональной ферментативной заместительной терапии (ФЗТ) при панкреатической экзокринной недостаточности (ПЭН) не вызывает сомнений и имеет высокий уровень доказательств эффективности и безопасности.

Это утверждение в разных вариантах представлено во всех имеющихся международных и локальных рекомендациях. Для ФЗТ было доказано уменьшение стеатореи, уменьшение потери веса, уменьшение вздутия живота и боли после приема пищи, а также улучшение статуса питания, наряду с доказательствами снижения смертности и высокой безопасности. Так, в испанском исследовании изучено влияние ФЗТ на выживаемость пациентов с нерезектабельным раком ПЖ. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа получала стандартную терапию; во 2-й группе проводилась дополнительная оценка функции ПЖ и при ее снижении проводилась ФЗТ. Всего в анализ было включено 160 пациентов с неоперабельным раком ПЖ (средний возраст: 70,5 лет [диапазон 28–100]; 57,5% мужчин; 78,7% стадия IV). 86 пациентов (53,75%) были в 1-й группе и 74 (46,25%) — во 2-й. Возраст, пол, размер опухоли, локализация и стадия, потеря массы тела и СА 19-9 в сыворотке были одинаковыми между группами. Паллиативную химиотерапию получили 93 (58,1%) пациента; 46,5% в 1-й группе и 71,6% во 2-й группе ($P < 0,001$). Сорок девять (66,2%) пациентов во 2-й группе получали ФЗТ. Выживаемость в группе 2 (189 дней, 95% ДИ 167,0–211,0 дней) была значительно выше, чем в группе 1 (95,0 дней, 95% ДИ 75,4–114,6 дней) (HR 2,117, 95% ДИ 1,493–3,002; $P < 0,001$). Таким образом, назначение ФЗТ пациентам с неоперабельным раком ПЖ влияет на выживаемость. Аналогичные результаты показаны в английском популяционном исследовании по влиянию ФЗТ у пациентов с аденокарциномой ПЖ на выживаемость. Проанализировано 4554 пациента, использование ФЗТ среди всей когорты (987/4554) составило 21,7%. Выживаемость оставалась значительно выше среди субъектов, получающих ФЗТ, независимо от исследуемой подгруппы в отношении использования хирургии или химиотерапии. Суммарная оценка влияний ФЗТ на выживаемость представлена в опубликованном мета-анализе (de la Iglesia, D., Avci, B., Kiriukova, et al, 2020). В шести исследованиях изучалось влияние заместительной терапии ферментами поджелудочной железы на выживаемость/качество жизни при раке ПЖ. Показано, что заместительная терапия ферментами поджелудочной железы приводит к улучшению выживаемости на 3,8 месяца (95% доверительный интервал: 1,37–6,19). Кроме того, авторы отметили тенденцию к улучшению качества жизни у пациентов раком ПЖ, получавших заместительную терапию ферментами поджелудочной железы.

(Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis / de la Iglesia [al.] // UEG Journal, 2020. - № 8. – P. 1115-1125.)

2. *ФЗТ позволяет увеличить выживаемость у пациентов с ХП (степень 1С). Кроме того, ФЗТ ассоциируется с улучшением нутритивного статуса у пациентов с ХП (степень 1С) и раком ПЖ (степень 1С). ФЗТ должна использоваться при этих состояниях.*

Было показано, что ФЗТ улучшает симптомы и улучшает пищеварение у пациентов с панкреатитом. У таких пациентов ФЗТ поддерживала глобальный статус здоровья. У пациентов с ХП было показано, что ФЗТ улучшает всасывание жира и азота, параметры питания и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (Kahl S, Schütte K, Glasbrenner B, et alю 2014; Ramesh H, Reddy N, Bhatia S, et al.2013).

1. The effect of oral pancreatic enzyme supplementation on the course and outcome of acute pancreatitis: a randomized, double-blind parallel-group study / Kahl S [et al.] // JOP. – 2014, № 15. – P. 165–174.

2. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis / Ramesh H [et al.] // Pancreatology. – 2013, № 13. – P. 133–139.

3. *Пациенты должны согласиться принимать ФЗТ на основе ферментов, полученных из свиной ПЖ.*

Все доступные в настоящее время препараты ФЗТ изготовлены из свиной ПЖ. Лекарственная форма ФЗТ, не из свиной ПЖ, находилась в разработке, но она не достигли своей первичной конечной точки в клинических испытаниях III фазы (Konstan MW, Wagener JS, Wilschanski M, et al.2018) Пациенты должны быть осведомлены о свином происхождении ФЗТ до начала лечения. Еврейские и мусульманские религиозные пациенты должны согласиться на использование ФЗТ на основе свиной ПЖ, поскольку альтернативы нет [Pancreatic Cancer Action. Pancreatic cancer: nutrition, 2021. Available: <https://pancreaticcanceraction.org/healthcareprofessionals/patients-journey/nutrition-for-your-patient/>].

(A comparison of liprotamase, a non-porcine pancreatic enzyme replacement therapy, to porcine extracted pancrelipase in a noninferiority randomized clinical trial in patients with cystic fibrosis / Konstan MW [et al.] // Clin Investig. – 2018, № 8. – P.147–154.)

4. *ФТЗ следует начинать с дозы не менее 50 000 ЕД липазы во время еды и 25 000 ЕД липазы во время перекуса (уровень 1А), и пациентам следует рекомендовать корректировать дозу, если начальная доза неэффективна (уровень 2С).*

При выборе препарата ФЗТ необходимо учитывать единицы липазы, необходимых пациенту, а также количество и размер капсул, которые пациент может проглотить. Имеется достаточно исследований по поддержке использования ФЗТ не менее 50 000 ЕД липазы в качестве подходящей начальной дозы во время еды и 25 000 единиц липазы во время перекуса (Ramesh H, Reddy N, Bhatia S, et al. 2013; Seiler CM, Izbicki J, Varga-Szabó L, et al. 2013). При этом, все руководства одобряют повышение дозы, если начальная доза не эффективна (Bruno MJ, Haverkort EB, Tijssen GP, et al. 1998; Halm U, Löser C, Löhr M, et al. 1999; Neoptolemos JP, Ghaneh P, Andrén-Sandberg A, et al. 1999; Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, et al. 2021).

1. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis / Ramesh H [et al.] // *Pancreatology*. – 2013, № 13. – P. 133–139.

2. Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension / Seiler CM [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2013, № 37. – P. 691–702.

3. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region / Bruno MJ [et al.] // *Gut*. – 1998, № 42. – P. 92–96.

4. A double-blind, randomized, multicentre, crossover study to prove equivalence of pancreatin minimicrospheres versus microspheres in exocrine pancreatic insufficiency / Halm U [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. – 1999, № 13. – P. 951–957.

5. Treatment of pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic resection. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of high vs standard dose pancreatin / Neoptolemos JP [et al.] // *Int J Pancreatol*. – 1999, № 25. – P. 171–180.

4.1. Потребление ферментов поджелудочной железы должно быть распределено на протяжении времени и прием препаратов осуществляется во время приема пищи (степень доказательности 1С)

Исследование, изучающее время приема ФЗТ у 24 пациентов с ХП, показало, что распределение дозы во время еды поддерживает оптимальную абсорбцию. Эти данные были подтверждены опросом 262 пациентов, который продемонстрировал, что пациенты, потреблявшие ФЗТ во время пищи, испытывали меньше абдоминальных симптомов и имели большую прибавку в весе по сравнению с пациентами, которые принимали ФЗТ до или после еды (Barkin JA, Westermann A, Hoos W, et al 2019).

1. 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 / Dominguez-Munoz JE [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2005, № 21. – P. 993–1000.

2. Frequency of appropriate use of pancreatic enzyme replacement therapy and symptomatic response in pancreatic cancer patients / Barkin JA [et al.] // Pancreas. – 2019, № 48. – P. 780–786.

4.2. Если капсулы невозможно проглотить, их следует открыть, положить в пюре и проглатывать через определенные промежутки времени на протяжении всего приема пищи, а также полоскать рот прохладной водой, чтобы предотвратить возможность реакции слизистой рта.

Некоторые пациенты не могут проглатывать капсулы. В таких случаях капсулы можно открыть, всыпать в содержимое на ложке с охлажденной пищей, такой как фруктовое пюре, яблочный соус, джем или фруктовый йогурт, и сразу же проглотить. Затем, следует запить прохладным напитком или напитком комнатной температуры, чтобы во рту не осталось гранул, которые могут вызвать реакцию слизистой полости рта. Особую осторожность следует проявлять тем, кто носит зубные протезы. Гранулы нельзя жевать или измельчать, так как это удаляет кишечнорастворимое (энтеросолюбильное) покрытие, что приводит к преждевременной активации ферментов (Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, et al. 2021).

5. Не существует максимальной дозы ФЗТ для взрослых. Однако, если доза липазы во время еды превышает 100000 единиц, следует тщательно исключить сопутствующие заболевания.

Такая точка зрения высказана экспертами Великобритании (Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, et al. 2021), на основе анализа нежелательных эффектов ФЗТ. Наиболее часто регистрируемые нежелательные эффекты ФЗТ - это тошнота, рвота и дискомфорт в животе.

Эксперты из США (Whitcomb DC, Duggan SN, Martindale R, et al., 2022). указывают нижеследующее. У взрослых лиц типичная начальная доза составляет 500 единиц липазы на кг массы тела на один полноценный прием пищи (т.е. 40 000 ЕД липазы для человека с массой 80 кг) и 250 единиц липазы на кг массы для перекуса (20 000 ЕД для пациента с массой тела 80 кг). Эта доза должна титроваться по мере необходимости, чтобы уменьшить стеаторею или желудочно-кишечные симптомы нарушения пищеварения с помощью оптимизация на основе более целостного плана лечения. Максимальная доза составляет 2500 единиц липазы на кг массы тела на прием полноценной порции пищи или 10 000 единиц липазы на кг массы тела в сутки (т.е. 800 000 единиц липазы в сутки, при массе 80кг).

Для сравнения, нормальная поджелудочная железа выделяет примерно 900 000 единиц липазы на один прием пищи (11 250 единиц/кг для человека весом 80 кг). Дозировка на уровне или ниже максимум может быть важна у

пациентов с муковисцидозом для снижения риска развития фиброзирующей колонопатии (FitzSimmons SC, Burkhart GA, Borowitz D, et al. 1997)

Российские эксперты (Khatkov I. E. et al., 2017), в Российском консенсусе по диагностике и лечению хронического панкреатита, указывают на наличие максимальной дозы ФЗТ в 75 - 80 000 единиц липазы на полноценный прием пищи, и указывают следующее «13. По возможности следует избегать больших доз ферментов (более 10-20 тыс. ед. липазы на 1 кг массы тела в день».

1. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines / Phillips ME [et al.] // BMJ Open Gastro. – 2021, № 8.

2. AGA-Pancreas Fest Joint Symposium on Exocrine Pancreatic Insufficiency / Whitcomb DC [et al.] // Gastro Hep Advances, 2023. - doi: <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2022.11.008>.

3. High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis / FitzSimmons SC [et al.] // N Engl J Med. – 1997. – 336 p.

4. The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis / Khatkov I. E. [et al.] // Terapevticheskii arkhiv. - 2017, Vol. 89. - № 2. – P. 105–113. - doi: 10.17116/terarkh2017892105–113.

6. *Наиболее эффективными являются варианты препаратов для ФЗТ на основе кишечнорастворимой, рН чувствительной оболочки, в виде микрогранулированных форм (микросферы, микрокапсуля и т.д.), с размером равном или менее 2,0 мм.*

Существует много форм препаратов для проведения ФЗТ, но стандартизованы, оценены, регламентированы формы с кишечнорастворимой, рН чувствительной оболочкой, в виде микрогранулированных форм (микросферы, микрокапсуля и т.д.). Эффективность ФЗТ зависит не только от содержания ферментов, но и от размеров частиц препарата, способности энтеросолюбивой оболочки растворяться при достижении значений рН 5,5 и выше и других факторов. При этом, в многочисленных рекомендациях подчеркивается, что препаратами выбора при ПЭН являются микро- капсулированные препараты панкреатина в кишечнорастворимой оболочке, размером до 2 мм (Maev I.V., Videeva T. V., Kucheryavyy Y. A., et al. 2018). Микрокапсулированные препараты с кишечнорастворимой оболочкой продемонстрировали более высокую эффективность, чем обычные неэнтеросолюбивые препараты. Так, Кохрейновский обзор оценки эффективности панкреатина при муковисцидозе с ПЭН указывает на более высокую эффективность микрокапсулированных препаратов по сравнению с таблетками с кишечнорастворимой оболочкой (Somaraju UR, Solis-Moya A 2016). В рекомендациях Объединенной Европейской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ХП, (Löhr J.M., Dominguez- Munoz E.,

Rosendahl J., et al., 2017 г.) отмечается, что микросферы в кишечнорастворимой оболочке или минимикросферы размером <2 мм являются препаратами выбора при ПЭН. Российские специалисты подтверждают такую точку зрения (Bordin D.S., Kucheryavy Yu. A 2017) Микро- или минитаблетки размером 2,2–2,5 мм также могут быть эффективными, хотя доказательных данных на этот счет при ПЭН намного меньше (Khatkov I. E., Maev I. V., Abdulkhakov S. R., et al. 2017). В руководстве Европейского общества специалистов в области парентерального и энтерального питания (ESPEN) также отмечается, что для лечения ПЭН следует использовать ФЗТ с применением pH-чувствительных препаратов в форме микросфер, покрытых кишечнорастворимой оболочкой (Arvanitakis M., Ockenga J., Bezmarevic M., et al. 2020).

Есть много коммерческих вариантов ферментов поджелудочной железы, от препаратов до БАД, и они могут быть легко доступны. Хотя их может быть легче получить, и они стоят дешевле, пациенты должны быть предупреждены о том, что их состав и дозировка не стандартизированы и не регламентированы, и их эффективность и безопасность не известны и не оценены, и не рекомендованы профессиональными медицинскими сообществами.

1. Pharmacotherapy of chronic pancreatitis in terms of current clinical recommendations / Maev I.V. [et al.] // Ter Arkh. – 2018, № 90(8). – P. 81–85. - doi:10.26442/terarkh201890881–85.

2. Somaraju UR Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis / UR Somaraju, A.Solis-Moya // Cochrane Database Syst Rev. – 2016, № 11(11). - doi: 10.1002/14651858.CD008227.

3. HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) / Löhr J.M. [et al.] // United European Gastroenterol J. – 2017, № 5(2). – P. 153–199. - doi: 10.1177/2050640616684695.].

4. Bordin, D.S. The key points of the pan-European clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis in the focus of gastroenterologist / Bordin D.S., Kucheryavy Yu. A. // RMJ. - 2017, № 10. - P. 730–737.

5. The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis / Khatkov I.E. [et al.] // Terapevticheskiy arkhiv. - 2017, Vol. 89. - № 2. – P. 105–113. - doi: 10.17116/terarkh2017892105–113.

6. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis / Arvanitakis M. [et al.] // Clin Nutr. – 2020, № 39(3). – P. 612–631. - doi: 10.1016/j.clnu.2020.01.004.].

7. При длительном применении ФЗТ, в дозах 10 000 единиц липазы / кг / сутки и выше, необходимо контролировать возможное развитие фиброзирующей колонопатией.

Имеются ограниченные данные, позволяющие предположить, что длительное использование очень высоких доз ФЗТ у детей с МВ может быть связано с развитием фиброзирующей колонопатии(ФК). Проявления ФК: появление крови в стуле, усиление абдоминальной боли, хилезный асцит; расширение терминального отдела подвздошной кишки, снижение перистальтики, потеря гаустраций (так называемая толстая кишка в виде «свинцовой трубки»). Случаи ФК впервые были зарегистрированы в 1992 г. и считается, что это может быть связано с высокими дозами ФЗТ (> 19 000 единиц липаза/кг/день в первоначальных отчетах). Обсуждались причины ФК, в том числе наличие акрила Eudragit L30D-55 внутри энтеросолюбильного покрытия, но доказательства не получены. Другие причины были отмечены в виде, молодого возраста, предшествующей кишечной хирургии, мекониевого илеуса и применение кортикостероидов.

8. При проведении ФЗТ необходима нутритивная поддержка, в связи с частым наличием недостаточности питания (мальнутриции).

Значение недостаточности питания в лечении пациентов с ПЭН отмечено в многочисленных публикациях и во всех опубликованных рекомендациях (руководствах) (Mari Rivelsrud, Ingvild Paur, Kari Sygnetveit, al. 2021). Специализированные методы нутритивной поддержки (зондовое или парентеральное питание) обычно не требуется при хроническом варианте ПЭН. Энтеральное питание через зонд используется менее чем у 5% пациентов с хронической ПЭН. Эту группу пациентов обычно можно кормить через зонд со стандартными смесями или (чаще) полуэлементными смесями на основе пептидов. При тяжелых формах мальнутриции применяется формулы смесей, содержащие триглицериды со средней длиной цепи (ТСЦ), которые могут всасываться непосредственно в воротную вену. Парэнтеральное питание (ПП) редко требуется для состояний с ПЭН и используется примерно менее чем у 1% пациентов с ПЭН, прежде всего при наличии кишечных свищей, обструкция выходного отверстия желудка, кишечно-кожных свищей и синдрома короткой кишки.

(Nutritional treatment is associated with longer survival in patients with pancreatic disease and concomitant risk of malnutrition / Mari Rivelsrud [et al.] // Clinical Nutrition. - 2021, Vol. 40, Is. 4. – P. 2128-2137. - doi.org/10.1016/j.clnu.2020.09.037.)

9. Нутритивная поддержка при ПЭН средней степени тяжести (выраженности).

Наиболее часто такой вариант ПЭН отмечается у пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) легкой и средней степени, по мере увеличения продолжительности и тяжести заболевания, а также по мере ухудшения ПЭН, они начинают не переносить большие порции еды и пища с

более высоким содержанием жира, что усугубляет симптомы мальабсорбции. При этом, адаптация кишечника к потере ферментов поджелудочной железы продолжается на протяжении всего патологического процесса и приводит к значительному разбросу среди пациентов.

Цели нутритивной поддержки пациентов с ограниченной пищеварительной способностью заключаются в оптимизации нутритивного статуса пациента, и включают:

- а. Белок от 1,5 до 2,0 г/кг/день,
- б. Углеводные калории должны составлять относительно высокий процент калорий (60%), сложные углеводы составляют большинство,
- в. Ограниченное потребление нерастворимой клетчатки, так как это может снизить уровень ПЭН,
- г. Растворимые волокна полезны, они индуцируют ферментацию в кишечнике с образованием жирных кислот с короткой цепью,
- д. Не следует без необходимости ограничивать потребление пищевых жиров, так как пища с очень низким содержанием жиров становятся неприятной на вкус,
- е. Витамины и минеральные добавки рекомендуются на «стандартных» уровнях доз витаминов или минералов (по физиологической потребности), при этом не рекомендуются повышенные дозы, которые значительно превышают рекомендуемые дозы, не подтверждаются данными имеют подтверждений эффективности и могут быть вредными.

Новые методы лечения для улучшения поглощения жира

Некоторые пациенты с муковисцидозом не могут переваривать и усваивать достаточное количество жиров, несмотря на высокие дозы ПЭН. Появился новый продукт, лечебное питание с особой липидной структурой (Encala, фирма Envara Health). Опубликовано клиническое рандомизированное контролируемое исследование у детей и молодых людей с муковисцидозом (Stallings VA, Tindall AM, Mascarenhas MR, et al., 2020). Субъекты с муковисцидозом, пиелонефритом и более высокой мальабсорбцией жира продемонстрировали более выраженное улучшение показателей коэффициента поглощения жира и роста, после трех месяцев лечения Encala.

(Improved residual fat malabsorption and growth in children with cystic fibrosis treated with a novel oral structured lipid supplement: A randomized controlled trial. / Stallings VA [et al.] // PLoS One. – 2020, № 15(5). - doi: 10.1371/journal.pone.0232685.)

9.1 *Нутритивная поддержка при ПЭН тяжелой степени (выраженности).*

При тяжелой степени мальнутриции обеспечение адекватного физическому состоянию пациента потребление энергии и белка является основой выживания пациента. Рекомендации ESPEN 2019 г., Американского общества парентерального и энтерального питания 2016 г., Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» 2021 г. идентично обозначают время начала нутритивной поддержки в течение 24–36 ч от момента поступления.

Тяжелая мальнутрия часто сопровождается расстройствами водно-электролитного обмена, в виде дегидратации. Распознавание дегидратации, определение степени тяжести и её варианта имеет существенное практическое значение, так как дегидратация является независимым фактором риска развития более тяжелых форм заболеваний и повышает смертельный исход заболеваний (потеря 20% от общего объема жидкости приводит к летальному исходу). Минимальный объем жидкости, необходимый для выделения продуктов обмена из организма (примерно 10% или 1000 мл объема внеклеточной жидкости), называется облигатной потерей жидкости. В облигатные потери жидкости входят 50% воды, удаляемой почками с максимально концентрированной мочой, 13% воды, удаляемой легкими, 5% воды, удаляемой кишечником, и остальная ее часть, удаляемая кожей. Облигатная потеря жидкости сопровождается выделением мочи с относительной плотностью более 1022 г/л и осмолярностью 1000 мосм/л. Если бы удаление шлаков осуществлялось с изотоничной мочой (290–300 мосм/л), то для этого потребовалось бы 4 л воды. Плотность изотонической мочи равна 1008 г/л. При объеме суточного диуреза 1300-1500 мл осмолярность мочи равна 500 мосм/л, а относительная плотность — 1015 г/л. При физиологически допустимом максимуме концентрационной способности почек осмолярность мочи составляет 1400 мосм/л, при объеме 500 мл и относительной плотности 1040 г/л.

Энергетическая потребность может быть фактически определена с помощью непрямой калориметрии, если это безопасно с гарантированной стерильностью измерительной системы, или в качестве альтернативы с помощью уравнений прогнозирования или формул для расчета на массу тела, таких как:

- (1) Средняя величина 27 ккал на кг массы тела в сутки;
- (2) общие энергетические затраты для пациентов с полиморбидным состоянием и/или в возрасте > 65 лет- 30 ккал на кг массы тела в сутки;
- (3) общий расход энергии для пациентов с полиморбидным синдромом с сильно пониженной массой тела - 30 ккал на кг массы тела в день;
- (4) значение потребности энергии у пожилых людей должно быть индивидуально скорректировано с учетом статуса питания, уровня

физической активности, статуса болезни и переносимости, питание следует проводить осторожно и медленно, так как это группа с высоким риском развития рефидинг-синдрома.

Таким образом, у пациента с тяжелой мальнутрицией энергетическая потребность колеблется в пределах 25-35 ккал/кг/сутки. Потребность в углеводах составляет не более 6 г/кг/сут., липидах – 1–1,5 г/кг/сут., белках – 1,5–2г/кг/сут. Потребности в жирах и углеводах должны быть адаптированы к потребностям в энергии с учетом соотношения энергии жиров и углеводов от 30:70 (пациенты без респираторной недостаточности) до 50:50 (пациенты, находящиеся на ИВЛ).

При необходимости обеспечения белком в дозе 1,5г/кг/сут. и выше имеется риск развития гипераммониемии, особенно при наличии заболеваний печени. При такой ситуации целесообразным является назначение незаменимых разветвленных аминокислот, в дозе 0,3-0,5г/кг/сут.: отечественные лекарственные средства Гепавил (раствор для внутривенного введения) и Гепавилаг (гранулят для приготовления раствора для приема внутрь).

Раннее ЭП является предпочтительным выбором. При рассмотрении вопроса о назначении зондового энтерального питания, пациентам, находящимся в критическом состоянии, степень сохранности функционального состояния ЖКТ является главным лимитирующим фактором, которые определяют объем и состав вводимых энтерально корректирующих растворов и питательных смесей□.

10. При необходимости энтерального питания оно должно основываться на пептидах и триглицеридах со средней длиной цепи.

В одном исследовании специально изучалось использование пептидов по сравнению с полимерными формами белков у пациентов с тяжелым ОП и ПЭН. Состояние питания и биохимические маркеры оценивались через 2 недели после начала исследования. Анализ вторичных конечных точек, включая потерю веса и продолжительность пребывания в стационаре, продемонстрировал улучшение в группе, получавшей пептиды (Tiengou L-E, Gloro R, Pouzoulet J, et al. 2006). В других руководствах использовались экстраполированные данные исследований, сравнивающих энтеральное и парентеральное питание, чтобы дать строгие рекомендации относительно использования формул энтерального питания на основе пептидов, но эти данные, прежде всего, поддерживают энтеральное питание над парентеральным, а не конкретные формулы питания (Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, et al. 2006), что приводит к противоречивым рекомендациям (Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, et al. 2020).

1. Semi-elemental formula or polymeric formula: is there a better choice for enteral nutrition in acute pancreatitis? Randomized comparative study / Tiengou L-E. [et al.] // JPEN J Parenter Enteral Nutr. – 2006, № 30. – P. 1–5.

2. ESPEN guidelines on enteral nutrition: pancreas / Meier R. [et al.] // Clin Nutr. – 2006, № 25. – P. 275–284.

3. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis / Arvanitakis M. [et al.] // Clin Nutr. – 2020, № 39. – P. 612–631.

11. *Учет дополнительных факторов, влияющих на эффективность ФЗТ.*

Степень кислотности в желудке влияет на эффективность ФЗТ. Добавление ингибиторов протонной помпы (ИПП) может быть полезно, если ФЗТ не эффективна. Если используемый конкретный препарат ФЗТ является неэффективным, несмотря на использование ИПП, рекомендуется применение альтернативного препарата для ФЗТ.

Несколько исследований показали повышенную эффективность ФЗТ при добавлении ИПП, поскольку ферментативная активность может подавляться желудочной кислотой. Однако, учитывая противоречивые данные и возможность долгосрочных осложнений применения ИПП, включая инфекцию *Clostridium difficile*, гипомagneмию, тошноту и диарею, добавление ИПП является лечением второй линии для лечения ПЭН и нуждается в динамическом контроле.

Важное значение имеет оптимальное хранение ферментов (ниже 25 ° C) и должна контролироваться для предотвращения ухудшения активности ферментов во время хранения.

Индивидуальные препараты для ФЗТ имеют различия в ферментативной активности при разных значениях pH и времени контакта, разные время растворения и размера частиц, поэтому рассмотрение использования альтернативного продукта ФЗТ может быть полезным, особенно в случаях, когда нарушен желудочный транзит. В этом контексте следует обратить внимание на препарат Креон®. Российские специалисты (Maev IV, Kucheryavyu YA, Gubergrits NB, et al. 2020) Провели сопоставление свойств *in vitro* препаратов панкреатина для ФЗТ, имеющих в России и странах СНГ (Микразим® 25 000, Микразим® 40 000, Пангрол® 25 000, Эрмитал ® 25 000 и 36 000 и Панзитрат® 25 000, Исследование также включало данные по Kreon® 25 000 и 40 000. Авторы сделали следующий вывод: «Препараты панкреатина, доступные в России и СНГ, демонстрируют изменчивость от продукта к продукту и от партии к партии в отношении измеренных свойств активности липазы, растворения и размера частиц. Это может повлиять на эффективность ФЗТ и, следовательно, на клинические результаты». При этом, наименьшую изменчивость изученных свойств проявил препарат Креон®. В другом аналогичном исследовании авторы из

Индии (Shrikhande SV, Prasad VGM, Domínguez-Muñoz JE et al. 2021) оценили физические свойства, растворение *in vitro* и кинетику высвобождения коммерчески доступных препаратов ферментов поджелудочной железы, доступных на индийском рынке. Среди препаратов значится Kreon® 10 000 Kreon® 25 000 и 40 000. Авторы сделали следующий вывод: «Существуют различия между препаратами панкреатических ферментов с точки зрения физических свойств, растворения и характера высвобождения, которые могут повлиять на их клиническую эффективность. Таким образом, настоящее исследование предполагает, что эти препараты не следует использовать взаимозаменяемо». Особое значение в представленных результатах имеет оценки кинетики высвобождения ферментов ферментными препаратами поджелудочной железы. Любое дальнейшее падение pH ниже 4 из-за секреции желудочного сока необратимо инактивирует высвобождаемые ферменты поджелудочной железы. Поэтому важно оценить кинетику высвобождения препаратов от pH 5 до pH 6. Энтеросолюбильное покрытие Креон® (все формы) были стабильны без высвобождения липазной активности при pH 5, с последующим немедленным высвобождением при pH 6. Напротив, другие продукты Enzar™ и Panlipase® проявляли липазную активность при pH 5, что указывает на преждевременное высвобождение фермента и потерю активности. Более того, из представленных результатов видно, что Креон® характеризуется быстрым началом высвобождения ферментов при pH=6,0 (через 10 минут- 10% от активности) и максимальным высвобождением (90%) через 40 минут. Учитывая, представленные выше исследования, можно с высокой степенью уверенности характеризовать препарат Креон®, как наиболее стандартизованный и соответствующий регламентирующим характеристикам препаратов для ФЗТ. Тем более, ранее было установлено, что наибольшая площадь соприкосновения с химусом свойственна препарату Креон®, по сравнению с препаратами Pangrol и Panzytrat, что может обеспечивать большую его эффективность (Lohr Johannes-Matthias, et. al. 2009).

1. Differences in In Vitro Properties of Pancreatin Preparations for Pancreatic Exocrine Insufficiency as Marketed in Russia and CIS / Maev IV [et al.] // Drugs R D. – 2020, № 20(4). – P. 369-376. - doi: 10.1007/s40268-020-00326-z.

2. In vitro Comparison of Pancreatic Enzyme Preparations Available in the Indian Market / Shrikhande SV [et al.] // Drug Des Devel Ther. – 2021, № 15. – P. 3835-3843. - doi: 10.2147/DDDT.S319949.

3. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency / Lohr Johannes-Matthias [et al.] // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2009, № 21(9). – P.1024-1031.

12. *Целесообразным является проведение мониторинга плотности костной ткани при длительном периоде наличия ПЭН.*

На основании поиска литературы не было опубликовано исследований, подтверждающих прямую связь между ПЭН и здоровьем костей. Однако остеопороз и остеопения широко распространены у пациентов с заболеваниями поджелудочной железы. Таким образом, наилучшей практикой было бы проведение рутинного мониторинга минеральной плотности костной ткани при заболеваниях поджелудочной железы в сочетании с ПЭН. Доступны ограниченные данные, подтверждающие убедительную связь между ПЭН и здоровьем костей, и при поиске в литературе не было выявлено исследований, изучающих прямую связь. В одном исследовании сообщается, что 31 из 45 (68,9%) пациентов с ХП и ПЭН имели либо остеопороз, либо остеопению. Статистически значимая связь между низким FEL-1 и низкой минеральной плотностью костей была обнаружена у пациентов с ПЭН и ХП. 140 пациентов, получавших ФЗТ, имели более высокую минеральную плотность костной ткани по оценке DXA ($p < 0,05$). У 167 пациентов с остеопоротическими переломами костей было обнаружено, что PEI (низкий FEL-1) был более частым по сравнению с контрольной группой без перелома 141: 34% пациентов с остеопорозом имели уровни FEL-1 < 200 мкг / г, а уровни FEL-1 были на 65% ниже у пациентов, чем у здоровых людей. Кроме того, уровни витамина D, паратиреоидного гормона и кальция коррелировали с уровнем FEL-1 ($p < 0,01$).

13. Необходима дальнейшая работа для доказательства эффективности и безопасности ФЗТ во время беременности и грудного вскармливания.

Следует избегать мальабсорбции во время беременности – это не вызывает сомнений. Однако, систематизированный поиск литературы не выявил статей, посвященных использованию ФЗТ во время беременности или грудного вскармливания. Следует заметить, незаменимые жирные кислоты необходимы для развития мозга в первые 8 недель беременности. Таким образом, важно, чтобы во время беременности поддерживался адекватный уровень ФЗТ.

Согласительные рекомендации российских экспертов

1. Бордин, Д. С. Ключевые позиции панъевропейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита в фокусе гастроэнтеролога РМЖ / Бордин Д. С., Кучерявый Ю. А. - 2017. - Т. 25, № 10. - С. 730–737.

2. Клинические рекомендации ACG-2020 по диагностике и лечению хронического панкреатита: обзор ключевых положений в практическом преломлении / Кучерявый Ю. А. [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2020, Т. 16. - № 15. - С. 60–73. - DOI 10.33978/2307–3586–2020–16–15–60–72.

3. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы / Ивашкин В.Т. [и др.] // Российский журнал

гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017, Т. 27. - № 2. - С. 54–80. - doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–2–54–80.

4. Russian consensus on exo- and endocrine pancreatic insufficiency after surgical treatment / Khatkov I.E. [et al.] // Turk J Gastroenterol. – 2021, № 32(3). – P. 225–239. - doi: 10.5152/tjg.2021.20445.

8. РЕДКИЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Среди редких форм патологии с ПЭН наиболее частой является муковисцидоз (МВ). Частота МВ в США и Европе колеблется в пределах 1:2 000–1:2 500 новорожденных, в Беларуси — 1:8 000. МВ считается крайне редким среди коренного населения Азии - 1:100 000–1:400 000 новорожденных. Отмечается высокая вариабельность ожидаемой продолжительности жизни пациентов с МВ, что обусловлено разными уровнями развития общества, пониманием проблемы, степенью организации специализированных центров. Общее число зарегистрированных пациентов в США около 40 000, в странах Западной Европы - около 50 000, в Беларуси около 200, при этом пациентов старше 18 лет- около 30%, в Дании 47%, Великобритании — 41%, Германии — 38%, России — 21%.

Муковисцидоз (МВ) - генетический дефект с аутосомно-рецессивным наследованием, вызванный мутацией в гене регулятора трансмембранной проводимости при МВ (CFTR). Ген CFTR кодирует белок CFTR, который функционирует в первую очередь как трансмембранный хлоридный канал, экспрессия которого сильно выражена в эпителии протока ПЖ. Благодаря CFTR анионы (в частности, бикарбонаты) и вода проникают в просвет протоков ПЖ и, таким образом, позволяют высококонцентрированным белкам, секретлируемым ацинарными клетками, оставаться в растворимом состоянии. Следовательно, снижение или отсутствие функций каналов CFTR приводит к уменьшению объемов панкреатического сока и гиперконцентрации макромолекул. Что в свою очередь приводит к осаждению секрета в просвет протоков, в результате чего они закупориваются и повреждаются. Почти 85% пациентов с МВ имеют ПЭН. Однако степень вовлечения ПЖ варьирует в зависимости от комбинации различных мутаций CFTR. Мутации CFTR исторически делятся на пять классов в зависимости от типа дефекта, вызванного белком CFTR, а также в зависимости от тяжести клинического фенотипа: тяжелые мутации (классы 1-3) и легкие мутации (классы 4-5). С клинической точки зрения пациентов с муковисцидозом (МВ) можно разделить на пациентов с достаточностью поджелудочной железы и недостаточностью поджелудочной железы, т.е. с ПЭН. Большинство пациентов с МВ являются пациентами с ПЭН, до 15% обладают достаточной экзокринной функцией ПЖ для нормального

пищеварения. Рецидивирующий острый панкреатит или ХП развивается менее чем у 2% пациентов с МВ, впервые проявляясь в подростковом или юношеском возрасте. Пациенты с ПЭН обычно не имеют этих осложнений, потому что функциональная ацинарная ткань утрачена в утробе матери или вскоре после рождения. В соответствии со степенью нарушения экзокринной функции поджелудочной железы у больных МВ мутации разделили на «тяжелые» и «мягкие».

Для МВ характерна существенная вариантность генотипических и фенотипических изменений. К первым относятся мутации 1–3-го классов, ко вторым — 4–6-го. Наличие 2 «тяжелых» мутаций в гомозиготном или компаундном состоянии приводит к экзокринной недостаточности поджелудочной железы. При 1 «тяжелой» и 1 «мягкой» (или 2 «мягких») функция поджелудочной железы сохранна. Тип мутаций идентифицирован в Беларуси у 83% страдающих МВ. Для сравнения: в России и Турции — у 75%, США — у 88%, в странах Северной Европы — у 90–98%. Наиболее частая мутация — DF508 — встречается в Германии у 87,2% пациентов, в Дании и Великобритании — у 80%, в Беларуси — у 61,6%, в России — у 52%. Как правило, у детей с МВ нарушения стула и отставание в физическом развитии сочетаются с респираторными симптомами. При этом один из них может выступать в качестве ведущего. При МВ иногда регистрируют обызвествление бронхиальной слизи, поджелудочной железы, перикардит, артропатию, кровоизлияния в мозг и гемиплегию, связанные с гиповитаминозом К, паротит, амилоидоз, эктопию яичек, их перекрут, гинекомастию, массивный стеатоз печени, выпадение шейки матки, пневматоз кишечника. Практически любой внутренний орган может быть поражен, но основные проявления касаются дыхательного аппарата (хронический бронхит), поджелудочной железы (недостаточность поджелудочной железы, подростковый диабет и иногда панкреатит) и, реже, кишечника (стертая непроходимость) или печени (цирроз). Обычные симптомы и признаки включают стойкую легочную инфекцию, недостаточность поджелудочной железы (с ПЭН) и повышенный уровень хлоридов в поте. При непосредственном определении концентрации хлорид-ионов (по Гибсону — Куку) к положительным для МВ относятся показатели >59 ммоль/л. Результаты >150 ммоль/л не физиологичны и не должны приниматься во внимание; <30 ммоль/л относятся к отрицательным. Пограничный результат — 30–59 ммоль/л. В Европе насчитывается почти 30 вариантов программ скрининга на МВ. В основе большинства схем лежит определение уровня иммунореактивного трипсиногена (ИРТ) в крови новорожденных. Наиболее частые варианты: ИРТ/ИРТ/потовый тест, ИРТ/ДНК/ИРТ, ИРТ/ДНК/потовый тест. И если в настоящее время скрининг на МВ не вызывает сомнений, но активно обсуждаются вопросы как его проводить. В МКБ-10 кистозный фиброз (КФ) отнесен к классу IV — «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» и включает подрубрики: E84.0 — КФ с легочными проявлениями,

E84.1 — с кишечными проявлениями, E84.8 — с другими проявлениями, E84.9 — неуточненный. В МКБ-11 выделены следующие нозологические формы: SA25.0 Классический муковисцидоз, SA25.1 Атипичный муковисцидоз, SA25.2 Субклинический муковисцидоз, SA25.Z Муковисцидоз неуточненный. При этом, поясняется: классическая форма с панкреатической экзокринной недостаточностью (Exocrine pancreatic manifestations of classical cystic fibrosis (DC30.Y))

Доставка активных пищеварительных ферментов в проксимальный отдел тонкой кишки является краеугольным камнем в лечении ПЭН у пациентов с МВ. Основные рекомендации по ФЗТ указаны выше. Ведение пациентов с МВ осуществляется по Клиническому протоколу диагностики, лечения и реабилитации больных кистозным фиброзом (муковисцидозом), утвержденному приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь 27.12.2012 № 1536.

Очень редкие формы патологии с ПЭН

Редкие генетические причины ПЭН включают синдром Швахмана-Даймонда, синдром Йохансона-Близзарда, синдром Пирсона и врожденный дефицит ферментов, таких как трипсиноген или энтеропептидаза (энтерокиназа), а также изолированный дефицит амилазы, липазы или других протеаз.

Синдром Швахмана-Даймонда (SDS) - редкое аутосомно-рецессивное наследуемое заболевание. У 90% детей с SDS есть мутации в гене SBDS, который расположен на хромосоме 7q11 (т.е. ген SBDS, который мутирует при этом синдроме, лежит на длинном плече хромосомы 7 в цитогенетическом положении 7q11.). SDS характеризуется врожденными аномалиями, дефектами костного мозга, ПЭН и низким ростом, но клинические проявления могут быть неоднородными и затрагивать скелетную, сердечно-сосудистую, нервную, желудочно-кишечную, почечную и другие системы. Типичные проявления включают нейтропению (~ 80%), задержку развития (~ 66%), диарею (~ 50%) и аномалии скелета (~ 33%). Две трети пациентов не могут нормально развиваться. У пациентов с SDS со временем развиваются миелодисплазия и лейкемия. Рецидивирующие инфекции распространены и часто приводят к летальному исходу. Хотя только около 50% пациентов сообщают о диарее, более чем у трех четвертей пациентов при постановке диагноза может присутствовать низкий уровень эластазы в кале. Однако ПЭН часто носит преходящий характер и может спонтанно разрешаться. Несмотря на адекватную ферментную заместительную терапию (ФЗТ), задержка развития сохраняется. Диагноз SDS часто ставится на основании клинической картины, наличия дефектов костного мозга, ПЭН и гематологических отклонений при исключении других причин ПЭН.

Синдром Йохансона – Близзарда - редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене UBR1, которые приводят к разрушению ацинусов ПЖ в утробе матери. Типичная клиническая картина включает ПЭН, множественные врожденные аномалии, гипотиреоз и задержку развития.

Синдром Пирсона - редкое заболевание, возникающее в результате спорадических мутаций в митохондриальной ДНК, приводящих к дефекту окислительного фосфорилирования. В младенчестве пациенты обычно имеют тяжелые гематологические аномалии (макроцитарная анемия, нейтропения и тромбоцитопения). Другие характерные симптомы включают экзокринную и эндокринную дисфункцию ПЖ, гиперлипидемию, стеатоз печени, недостаточность проксимальных почечных канальцев, метаболический ацидоз и нарушение нормального развития.

РЕЗЮМЕ

Это пособие основано на результатах тщательного систематизированного анализа опубликованных данных и согласительных руководств (guidelines) по диагностике и лечению панкреатической экзокринной недостаточности. Данные были получены на основе прагматического обзора литературы, а рекомендации адаптированы к реальной клинической практике в Беларуси. Авторы будут признательны за комментарии и предложения по улучшению содержания и рекомендаций.

Учебное издание

Адаменко Елена Ивановна

Мараховский Юрий Харитонович

ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ ЭКЗОКРИННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 19.01.2023. Формат 60x84/16. Бумага «Снегурочка».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 6,06. Уч.- изд. л. 4,72. Тираж 100. Заказ 45.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп.3.

ISBN 978-985-584-821-0

