



Силивончик Н.Н.¹✉, Банькова Е.М.¹, Якубчик Т.Н.²

¹ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

² Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Заместительная терапия панкреатическими ферментными препаратами

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Силивончик Н.Н. – разработка концепции и дизайна, анализ литературных данных, написание текста статьи; Банькова Е.М. – сбор и анализ литературных данных, написание и редактирование рукописи статьи; Якубчик Т.Н. – сбор и анализ литературных данных, редактирование рукописи статьи.

Подана: 08.01.2025

Принята: 10.02.2025

Контакты: silivonschik_nn@mail.ru

Резюме

Экзокринная панкреатическая недостаточность (ЭПН) определяется как снижение экзокринной секреции и/или внутрипросветной активности ферментов поджелудочной железы ниже уровня, обеспечивающего нормальное переваривание питательных веществ. Это ассоциируется с мальабсорбцией и может вызвать кишечные симптомы и/или дефицит питательных веществ. После постановки диагноза ЭПН требуется заместительная терапия панкреатическими ферментными препаратами (ПФП). В статье представлен обзор литературы, в том числе согласительных документов Республики Беларусь и ряда стран, в котором представлены практические вопросы диагностики и заместительной терапии ПФП.

Ключевые слова: экзокринная недостаточность поджелудочной железы, диагноз, заместительная терапия ферментами поджелудочной железы

Silivonchik N.¹✉, Bankova A.¹, Yakubchik T.²

¹ Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Pancreatic Enzyme Replacement Therapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Silivonchik N. – concept and design development, literature data analysis, writing the text of the article; Bankova E. – collection and analysis of literature data, writing and editing the manuscript of the article; Yakubchik T. – collection and analysis of literature data, editing the manuscript of the article.

Submitted: 08.01.2025

Accepted: 10.02.2025

Contacts: silivonschik_nn@mail.ru

Abstract

Exocrine pancreatic insufficiency (PEI) is defined as a reduction of pancreatic exocrine secretion and/or intraluminal activity of pancreatic enzymes below a level that permits normal digestion of nutrients. This is associated with malabsorption and it may cause intestinal symptoms and/or nutritional deficiencies. Once EPI is diagnosed, treatment with pancreatic enzyme replacement therapy. The article presents a review of the literature, including the consent documents of the Republic of Belarus and a number of countries, which presents practical issues of diagnosis and replacement therapy with pancreatic enzyme preparations.

Keywords: exocrine pancreatic insufficiency, diagnosis, pancreatic enzyme replacement therapy

Экзокринная панкреатическая недостаточность (ЭПН) определяется как снижение экзокринной секреции поджелудочной железы (ПЖ) и/или внутрипросветной активности ферментов ПЖ ниже уровня, обеспечивающего нормальное переваривание питательных веществ [1]. С патофизиологической точки зрения ЭПН характеризуется нарушением переваривания пищи (мальдигестией) и мальабсорбцией в результате дефицита ферментов ПЖ, с клинической – желудочно-кишечными симптомами и системными эффектами (недостаточность питания, дефицит жиров, микроэлементов и витаминов, особенно жирорастворимых) [2].

Базовые сведения об экзокринной функции ПЖ

Нормальное усвоение питательных веществ требует сложной смеси пищеварительных ферментов и желчных солей, а также неповрежденной слизистой оболочки кишечника. Экзокринная функция ПЖ заключается в образовании и выделении в просвет двенадцатиперстной кишки (ДПК) панкреатического секрета, который представляет собой прозрачную жидкость, 97% которой составляют вода и электролиты и 3% – белки, в том числе ферменты [3–6]. Ферменты представлены протеазами (80%), амилазой (7%), липазой (4%) и нуклеазами (1%). В соке ПЖ содержатся бикарбонаты,

которые создают среду, оптимальную для активности панкреатических ферментов. Ферменты ПЖ имеют различную стабильность, липаза наиболее подвержена инактивации во время транзита через тонкий кишечник.

Механизмы экзокринной панкреатической недостаточности

ЭПН характеризуется снижением секреции, выделения или активности всех панкреатических ферментов и бикарбонатов, что приводит к глубоким расстройствам пищеварения вследствие неполного расщепления ингредиентов пищи (мальдигестии) и нарушению процессов всасывания (мальабсорбции) [3–6]. В наибольшей степени нарушается способность ПЖ синтезировать и выделять липазу, так что секреция липазы и переваривание жира снижается на более ранних стадиях заболеваний по сравнению с секрецией протеаз и амилазы и – соответственно – с перевариванием углеводов и белков. Переваривание жиров – одна из центральных ролей ПЖ, которая не может быть компенсирована адаптацией или оптимизацией других частей диеты и пищеварительной системы. По мере нарастания ферментативной недостаточности процесс пищеварения становится неполноценным, что приводит к цепи метаболических расстройств.

Известно несколько механизмов развития ЭПН [4, 7, 8]:

- недостаточная способность ПЖ синтезировать ферменты вследствие разрушения или повреждения ее паренхимы (хронический панкреатит (ХП), муковисцидоз, рак ПЖ, острый панкреатит, резекция ПЖ, врожденные дефекты – синдром Shwachman – Diamond и др.);
- нарушение стимуляции секреции ПЖ вследствие снижения высвобождения холецистокинина слизистой ДПК (целиакия, последствия хирургического лечения);
- нарушение экскреции ферментов в просвет протоков ПЖ (обструкция протоков ПЖ, опухоль ПЖ, муковисцидоз);
- асинхронное поступление ферментов и химуса в тонкую кишку (последствия хирургического лечения, синдром короткой кишки, резекция желудка по Бильроту II).

На проявления ЭПН влияет несколько факторов, в том числе анатомия желудочно-кишечного тракта, уровень внутрипросветного pH, компенсаторная активность непанкреатических пищеварительных ферментов, кишечная функция, пищевые привычки и потребности в питании [1].

Вопросы практического менеджмента ЭПН представлены в клиническом протоколе «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», утвержденном постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 01.06.2017 № 54 [9], в согласительных документах профессиональных сообществ России (2018) [10] и других стран [1, 5, 7, 8, 10–13], в том числе опубликованных в текущем десятилетии – Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines (2021) [7] и American Gastroenterological Association (AGA) Clinical Practice Update on the Epidemiology, Evaluation, and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Expert Review США (2023) [8], European Guideline on the diagnosis and therapy of pancreatic exocrine insufficiency, представленном Европейским клубом панкреатологов совместно с другими европейскими обществами (2024) [1].

Таблица 1
Заболевания, сопровождающиеся ЭПН [15]**Table 1**
Diseases accompanied by EPI [15]

Заболевания	Частота ЭПН
Хронический панкреатит	10% при установлении диагноза, 60–90% в течение 10–12 лет
Острый панкреатит	Ранняя фаза 60%, отдаленный период 33%
Опухоли ПЖ	Резецируемые: до операции 20–44%, после операции 60%. Операция по Whipple: 85–95%. Дистальная панкреатэктомия: 20–50%
Резекция и хирургические вмешательства на ПЖ	60% после панкреатодуоденальной резекции и дистальной панкреатэктомии
Гастроинтестинальные хирургические вмешательства	Тотальная/субтотальная гастрэктомия: 40–80%
Муковисцидоз	85% (в зависимости от формы)
Сахарный диабет	Тип 1: 10–56% (в зависимости от тяжести). Тип 2: 27%
Врожденные (Shwachman – Diamond и др.)	–
Воспалительные заболевания кишечника	14–74%

Заболевания с риском развития экзокринной панкреатической недостаточности

ЭПН встречается при многих заболеваниях ПЖ и других органов, ее частота различается по данным разных авторов, в табл. 1 представлены наиболее частые заболевания и клинические ситуации и частота ЭПН, приведенные в обзоре С. Diéguez-Castillo et al., 2020 [15].

Прежде всего ЭПН следует рассматривать у пациентов с клиническими состояниями высокого риска, такими как ХП, рецидивирующий острый панкреатит, аденокарцинома протоков ПЖ, муковисцидоз и перенесенные ранее операции на ПЖ [8].

Следует подозревать ЭПН у пациентов с клиническими состояниями умеренного риска, такими как заболевания ДПК, включая целиакию и болезнь Крона, перенесенные операции на кишечнике, длительный СД, гиперсекреторные состояния (например, синдром Zollinger – Ellison) [8].

Хирургическое вмешательство по удалению или шунтированию частей желудка, ДПК и тощей кишки может привести к ЭПН. ЭПН также часто встречается при потере привратника и демпинг-синдроме, при различных нарушениях моторики, вызывающих асинхронизм [8].

Инсулин является трофическим фактором для ацинарных клеток ПЖ, и СД может влиять на риск развития ЭПН. Длительный СД 1-го типа снижает секрецию пищеварительных ферментов ПЖ [8].

Клиническая картина экзокринной панкреатической недостаточности

Как синдром ЭПН представляет собой комбинацию неспецифических желудочно-кишечных признаков и симптомов, отражающих нарушение пищеварения (мальдигестию), включая диарею/стеаторею, боли в животе и вздутие живота, и системных

Таблица 2
Симптомы ЭПН
Table 2
Symptoms of EPI

Клинический признак	Механизм развития
Желудочно-кишечные эффекты	
Диарея	Присутствие в кишечнике непереваренных компонентов пищи (осмотическая диарея)
Стеаторея	Снижение всасывания жира (поздний симптом, который ассоциируется с тяжелой ЭПН и проявляется при потере более 90–95% панкреатической паренхимы или функции ПЖ)
Вздутие живота	Микробное переваривание неусвоенных питательных веществ (углеводов)
Абдоминальные боли	Повышение внутрикишечного давления
Системные нутритивные эффекты	
Непреднамеренная потеря веса	Дефицит макроэлементов
Анемия	Дефицит витамина В ₁₂
Саркопения	Дефицит макро- и микроэлементов
Остеопороз, остеопения	Дефицит витамина D
Парестезии, боль в костях	Снижение всасывания кальция, витамина D, остеопороз
Кожные проявления	Дефицит витаминов А, В ₁₂ , незаменимых жирных кислот
Неврологические эффекты	Дефицит витаминов Е, В ₁₂
Геморрагический синдром	Дефицит витаминов К, Е
Депрессия	Дефицит витаминов D, В ₁₂
Усталость, слабость	Дефицит витаминов Е, В ₁₂
Глоссит, стоматит, хейлит	Дефицит витамина В ₁₂ и других витаминов группы В, фолиевой кислоты

нутритивных эффектов, обусловленных нарушением пищеварения и всасывания микро- и макроэлементов (табл. 2) [2, 5, 7, 8, 16].

ЭПН может развиваться постепенно с течением времени, поэтому клинические проявления изначально немногочисленные и легкие. Явные симптомы развиваются при утрате примерно 90% экзокринной функции ПЖ. Хотя у пациентов с ЭПН могут неэффективно перевариваться жиры, белки и углеводы, мальабсорбция жиров оказывается наиболее клинически значимой. На это есть ряд причин, в том числе меньший объем секреции липазы и ее предрасположенность к инактивации – с одной стороны, и наличие альтернативных механизмов переваривания белков и углеводов – с другой.

Стеаторея (увеличение содержания жира в кале) – основное клиническое проявление ЭПН, которое в тяжелых случаях характеризуется видимыми изменениями: пенистым или плавающим в воде зловонным калом [10]. Дефицит жирорастворимых витаминов является наиболее распространенным, но также может наблюдаться дефицит других витаминов и микроэлементов. Потеря массы тела, снижение минеральной плотности костей, саркопения – распространенные системные осложнения.

Дифференциальная диагностика ЭПН обширная, причем у одного и того же пациента могут присутствовать несколько расстройств, что затрудняет диагностику. Существует ряд заболеваний, симптомы которых совпадают с ЭПН: целиакия, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, длительно существующий СД,

воспалительные заболевания кишечника, дефицит дисахаридаз (лактазы и др.), диарея, обусловленная желчными кислотами, инфекции.

Важно различать панкреатические и непанкреатические причины нарушенного пищеварения и всасывания. Так, у пациентов с ХП непанкреатическими причинами абдоминальных симптомов и мальнутриции могут быть уменьшение потребления пищи из-за болей, продолжающееся употребление алкоголя, сопутствующие заболевания.

Диагностика экзокринной панкреатической недостаточности

Как правило, диагноз ЭПН должен основываться на комбинированной оценке симптомов, нутритивного статуса и экзокринной функции ПЖ в соответствующем клиническом контексте [1]. Экзокринная функция ПЖ может быть оценена с помощью прямых инвазивных тестов, измеряющих содержание ферментов ПЖ в ДПК, и неинвазивных тестов, которые количественно определяют ферменты ПЖ в кале, или непрямых тестов, оценивающих последствия ЭПН [1].

Прямое тестирование предполагает стимуляцию ПЖ гормональными стимуляторами (секретин) и сбор дуоденального содержимого путем интубации ДПК для непосредственного измерения ферментов и бикарбонатов ПЖ. Хотя прямое тестирование является наиболее точным и специфичным методом оценки экзокринной функции ПЖ, его цена и инвазивная природа ограничивают использование [7, 8], которое в рутинной практике не рекомендовано [1].

Непрямым методом оценки ЭПН является измерение количества жира в стуле. 72-часовой тест содержания жира в стуле является «золотым стандартом» диагностики мальдигестии и мальабсорбции, хотя не позволяет провести дифференциальный диагноз между стеатореей панкреатического и непанкреатического происхождения. В норме при употреблении в течение 5 дней рациона с известным высоким содержанием жира из 100 г усваивается не менее 93%. Стеаторея определяется коэффициентом всасывания жира <93% (присутствие >7% потребленного жира в стуле). Тест обременителен и сложен для реализации из-за необходимости точной регистрации потребления жира, полного сбора кала за 3 суток и обычно используется только в клинических исследованиях (секретин доступен не во всех странах) [7, 8, 10]. Исследование жира в стуле путем окрашивания суданом также неспецифично для ЭПН [2].

В клинической практике для оценки экзокринной функции ПЖ с хорошей точностью рекомендуются неинвазивные тесты – дыхательный тест с ^{13}C -триглицеридами и определение в кале одного из панкреатических ферментов – эластазы [1].

Дыхательный тест с ^{13}C -триглицеридами основан на переваривании их панкреатической липазой, в результате чего $^{13}\text{CO}_2$ высвобождается, выдыхается и измеряется в выдыхаемом воздухе. Метод отличается ограниченной доступностью из-за необходимости специального оборудования.

В повседневной клинической практике в качестве теста первой линии оценки экзокринной функции ПЖ и диагностики ЭПН всеми руководствами рассматривается определение одного из ферментов ПЖ – фекальной эластазы. Существует 5 изоформ эластазы, для диагностики ЭПН используется определение эластазы-1 (фекальная эластаза-1 (ФЭ-1)) [17].

Характеристиками теста ФЭ-1 являются специфичность для ПЖ и специфичность для эластазы человеческой (позволяет обследовать пациентов на фоне заместительной терапии панкреатическими ферментными препаратами (ПФП)), стабильность при прохождении через желудочно-кишечный тракт и незначительные колебания в кале, обеспечивающие высокую воспроизводимость результатов. Преимущества исследования ФЭ-1 включают простоту сбора кала (достаточно небольшого количества фекалий, ФЭ-1 стабильна при комнатной температуре в течение 3 дней), отсутствие необходимости обязательного соблюдения диеты перед тестированием.

Вместе с тем проблема оценки результатов теста на ФЭ-1 широко обсуждается в публикациях ведущих мировых журналов и актуальных руководствах [7, 8, 10, 19]. Результаты исследования ФЭ-1, превышающие 200 мкг/г, являются общепризнанной нормой, менее <200 мкг/г считаются сниженными и могут указывать на ЭПН. Мнения экспертов о градации значений ФЭ-1 для оценки тяжести ЭПН различаются. Так, Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ЭПН (2018) [10], Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines (2021) [7] рассматривают активность ФЭ-1 в диапазоне от 200 до 100 мкг/г как показатель умеренной ЭПН, ниже 100 мкг/г – тяжелой ЭПН. Согласно мнению экспертов AGA (2023), значения ФЭ-1 менее 100 мкг/г кала считаются хорошим доказательством ЭПН, а в диапазоне от 100 до 200 мкг/г рассматриваются как неопределенные [8]. Существует мнение, что наиболее надежными для тяжелой ЭПН являются значения ФЭ-1 менее 50 мкг/г.

Ограничением теста ФЭ-1 является нечувствительность к легкой ЭПН. В литературе приводятся данные о чувствительности и специфичности ФЭ-1 <200 мкг/г: при тестировании у пациентов с известными факторами риска чувствительность составляет 25–65% при легкой ЭПН, при умеренной – 33–100% и при тяжелой – 82–100%; специфичность составляет 55–100% [7]. Обращается внимание на то, что интерпретация значений пограничной эластазы (100–200 мкг/г) должна основываться на наблюдении за симптомами и показателями недостаточности питания, рекомендуется рассмотреть возможность более тщательного наблюдения при сохранении этиологических факторов, связанных с повреждением ПЖ (прежде всего алкоголь) [18].

Тест наиболее точен при анализе сформированного или полусформированного стула. В условиях очень водянистого стула, например, при диарее, ФЭ-1 может быть разбавлена и оказаться ложно сниженной, что приведет к ложноположительному результату. Образцы с жидкой консистенцией (по Бристольской шкале 5–7) должны быть исключены [15]. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines (2021) рекомендует тест ФЭ-1 повторить, если лаборатория сообщает о водянистом образце кала или если не установлена определенная причина ЭПН, чтобы гарантировать правильный диагноз; обсуждается возможность адаптации кала к нормированному содержанию воды [7].

Обращается внимание на проблему оценки теста ФЭ-1 у пациентов, не имеющих оснований предполагать ЭПН и с отрицательными результатами визуализации ПЭ, которую сегодня наблюдают клиницисты, в том числе авторы настоящей статьи, присоединяющиеся к мнению N. Tacelli et al. (Италия), изложенному в опубликованной в 2024 г. в журнале *HepatoBiliary Surgery and Nutrition* статье «Экзокринная недостаточность поджелудочной железы: больше компромиссов, чем точности» [19]. Так, N. Tacelli et al. отмечают, что в реальной амбулаторной практике часто встречаются

пациенты с перемежающейся диареей, без потери веса и с отрицательными результатами визуализации ПЖ высокого разрешения, которым рекомендуется исследование ФЭ-1, и результаты оказываются низкими; часто бывает трудно убедить этих людей в том, что у них нет никаких заболеваний ПЖ и им не требуется заместительная терапия ПФП.

Обращается внимание на необходимость исключения потенциальных причин ложноположительных результатов теста на ФЭ-1, включая избыточный бактериальный рост в тонкой кишке; высокие результаты могут быть связаны с пожилым возрастом или такими состояниями, как хроническая болезнь почек, хотя эти связи не были полностью выяснены [15].

Также было предложено измерять уровни других ферментов ПЖ в стуле, прежде всего химотрипсина, но химотрипсин не так стабилен во время кишечного прохождения, и тест гораздо менее точен.

На практике большое значение имеют результаты визуализации ПЖ (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография (МРТ), магнитно-резонансная холангиопанкреатография, эндосонография, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография), которые позволяют косвенно судить о функции ПЖ. Нормальные результаты сканирования ПЖ коррелируют с отсутствием ЭПН. При прогрессирующем ХП морфологические признаки заболевания (атрофия, кальцинаты, расширение главного панкреатического протока) и ЭПН связаны, и у большинства пациентов отмечается их корреляция, вместе с тем при более умеренных изменениях ЭПН может не выявляться, и ЭПН возможна при нормальной морфологической картине ПЖ [10]. МРТ с усилением секретинном используется для диагностики тонких изменений протоков, но позволяет проводить полуколичественную оценку экзокринной функции ПЖ [10]. Хотя современные методы визуализации ПЖ не могут точно устанавливать ЭПН, они остаются полезными биомаркерами патологии заболеваний ПЖ и частью общей оценки пациента [8].

После исследования функции ПЖ необходимо провести многопрофильную оценку состояния пищеварительной и эндокринной систем, нутритивного статуса пациента. Нутритивный статус пациентов с ЭПН в первую очередь оценивается по клиническим параметрам, включая массу тела / индекс массы тела, потерю массы тела. В случае клинического подозрения на недостаточность питания также можно оценить мышечную массу тела и потенциальную саркопению, а также определить стандартные лабораторные параметры недостаточности питания [1].

European guideline on the diagnosis and therapy of pancreatic exocrine insufficiency (2024) содержит следующее положение: если диагноз ЭПН не может быть установлен после оценки симптомов, функции ПЖ и нутритивного статуса, оценка клинического ответа на эмпирическую заместительную терапию ПФП может быть полезной в соответствующем клиническом контексте [1]. Вместе с тем многие пациенты с неспецифическими симптомами, такими как вздутие живота, жидкий стул, могут заметить некоторое улучшение этих симптомов во время приема ПФП, и симптоматические изменения могут быть эффектом плацебо или маскировать другие расстройства, что приводит к задержкам в постановке правильного диагноза.

Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines (Великобритания, 2021) включают тактику по исследованию экзокринной функции ПЖ [7]. Согласно документу, состояниями с очень высокой вероятностью

наличия ЭПН, не требующими исследования экзокринной функции ПЖ, являются: рак головки ПЖ; предоперационное и послеоперационное лечение рака головки ПЖ с сохранением привратника или без него; тотальная панкреатэктомия; стеаторея или симптомы мальабсорбции у пациентов с ХП с расширенным протоком ПЖ или выраженной кальцификацией ПЖ; тяжелый острый панкреатит; муковисцидоз.

Состояния, при которых требуется предварительное обследование на наличие ЭПН: синдром диспепсии при резистентности к лечению с известными сопутствующими заболеваниями или без них; симптомы нарушения пищеварения в виде стеатореи, потери массы тела, диареи, боли в животе и/или вздутие живота; сопутствующие заболевания и состояния (целиакия, синдром раздраженного кишечника с диареей, ВИЧ, СД 1-го типа, острый тяжелый панкреатит после начальной фазы).

В случаях получения положительного результата теста на ЭПН требуется современная визуализация ПЖ для исключения заболевания ПЖ, прежде всего обструктивной опухоли ПЖ; если последующее исследование не может обнаружить морфологическую причину ЭПН, ФЭ-1 следует повторить, даже если пациент уже начал заместительную терапию ПФП.

Коррекция экзокринной панкреатической недостаточности

Для восстановления пищеварительных процессов при ЭПН необходимо поддержание достаточного уровня ферментативной активности в ДПК. Основным направлением в ведении таких пациентов, особенно при невозможности устранения причин их развития, является заместительная терапия ПФП. Заместительная терапия ПФП является краеугольным камнем лечения, связана с улучшением качества жизни пациентов с ЭПН, что закреплено всеми руководствами.

Основная цель заместительной терапии – обеспечение достаточной ферментной активности в полости ДПК одновременно с поступлением пищи для восстановления усвоения питательных веществ (пищеварения и последующего всасывания), удовлетворения потребностей в макро- и микронутриентах, улучшения статуса питания и качества жизни пациентов; вторичная цель – уменьшение стеатореи и кишечных симптомов.

В руководстве AGA (2023) содержится оригинальное выражение, определяющее суть лечения ПФП: «Панкреатические ферментные препараты лечат еду, а не поджелудочную железу» [8]. Таким образом, ПФП необходимо принимать во время еды, чтобы достичь максимального смешивания и усвоения питательных веществ.

Режим питания предполагает частое употребление небольших порций пищи – это улучшает переваривание пищи как собственными остаточными ферментами ПЖ, так и ПФП.

Дозы ПФП. Адекватная терапия ЭПН требует использования высоких доз ПФП. Так как у людей есть другие механизмы переваривания белков и углеводов, но не жиров, а мощность и резистентность к инактивации липазы ПЖ человека ограничены, фокус заместительной терапии ПФП сосредоточен на дозе липазы и содержании жира в пище. Липаза – ключевой компонент ПФП, определяющий эффективность терапии расстройств пищеварения. ПФП включают липазу, амилазу и смесь протеаз, но маркируются на основе содержания в них липазы (в единицах).

По оценкам, ПЖ здорового взрослого человека вырабатывает не менее 900 000 единиц липазы с каждым приемом пищи. Для предотвращения стеатореи требуется

приблизительно 90 000 единиц липазы (10% от нормы) [8]. У большинства пациентов сохраняется некоторая остаточная функция ПЖ, поэтому начальной дозой у взрослых считается 40 000–50 000 единиц липазы во время каждого основного приема пищи и половина этого количества – во время перекусов. Доза ПФП должна быть индивидуализирована в соответствии с тяжестью состояния пациента и его потребностями. Последующую дозировку можно корректировать в зависимости от выраженности ЭПН, размера принимаемой пищи и содержания жира – увеличивать для больших или с высоким содержанием жира приемов пищи и уменьшать – для небольших или с малым содержанием жира. Терапия ПФП обычно проводится на протяжении всей жизни, хотя корректировка дозировки и ее снижение могут рассматриваться у пациентов, которые чувствуют себя хорошо и имеют приемлемые параметры питания.

Практические руководства 2010–2020 гг. содержали рекомендации по начальной дозе липазы 25 000–50 000 единиц на прием во время основных приемов пищи и половинной – во время перекусов, после 2020 г. в качестве начальной дозы называется не менее 40 000 или 50 000 единиц.

Максимальная доза липазы у взрослых не установлена, однако, если дозы превышают 100 000 единиц, должны быть исключены сопутствующие заболевания, которые могут быть причиной симптомов [7]. Дозы >120 000 единиц липазы на прием пищи требуются редко [7].

Ограничение потребления жиров в рационе обычно не рекомендуется из-за риска усугубления недоедания, и этого следует избегать, если только нет особых причин. Однако следует избегать диет с очень высоким содержанием клетчатки, которая может поглощать ферменты и задерживать всасывание питательных веществ [7, 8].

Особенности лекарственных форм ПФП. Все коммерчески доступные в настоящее время ПФП имеют свиное происхождение. Экстракт ПЖ свиньи называется панкреатин и содержит липазу, амилазу и смесь протеаз. Из-за происхождения ПФП у отдельных пациентов в силу этнических или религиозных соображений возникает проблема их приема. Разрабатывались формулы ферментных препаратов из других источников (растения и бактерии, продукты генной инженерии), но они пока не доступны. Пациенты должны быть осведомлены о свином происхождении ПФП до начала терапии. В Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines (2021) со ссылкой на источник содержатся сведения, что лидеры иудейских и мусульманских религиозных конфессий соглашаются на использование ПФП свиного происхождения ввиду отсутствия альтернатив [7].

Основной проблемой лечения является доставка активных ферментов через кислый желудок в ДПК одновременно с пищей. Современные ПФП разработаны в соответствии со следующими требованиями: высокое содержание липазы; наличие оболочки, защищающей ферменты от переваривания желудочным соком; маленький размер гранул (<2 мм), который позволяет им свободно эвакуироваться через привратник желудка; быстрое высвобождение ферментов в верхних отделах тонкой кишки. Этим требованиям отвечают лекарственные формы в виде микросфер и минимикросфер. В таких препаратах ферменты находятся внутри pH-чувствительных гранул, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, и помещены в кислоторастворимую капсулу. После проглатывания капсула растворяется в желудке, гранулы смешиваются с желудочным содержимым. По мере эвакуации пища вместе

с гранулами перемещается в ДПК, где в слабощелочной среде ДПК ($\text{pH} \geq 5,5$) оболочка гранул быстро растворяется с высвобождением ферментов. Таким образом моделируется физиологический процесс пищеварения в ДПК.

Правила приема ПФП. ПФП необходимо принимать во время еды. Типичный режим состоит в том, чтобы разделить дозу таким образом, чтобы она принималась как в начале, так и во второй части приема пищи (например, половина дозы после нескольких укусов, а остальная после приема последних нескольких кусочков). Если пациент не может проглотить капсулы, их можно открыть и принять гранулы; их нельзя рассасывать и разжевывать во избежание преждевременного высвобождения ферментов в слабощелочной среде полости рта. Рекомендуется гранулы поместить в ложку холодной кислой пищи (фруктовое пюре, варенье или фруктовый йогурт), не требующей жевания, и глотать через определенные промежутки времени на протяжении всего приема пищи, а также прополоскать рот прохладной водой с целью предотвращения изъязвления [7].

Применение ПФП при энтеральном питании. В руководстве Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines (2021) приведен способ введения гранул/минимикросфер через трубки большого диаметра ($> \text{CH20}$) [7]: гранулы/минимикросферы смешать с кислым соком и промывать через зонд каждые 2 часа в течение всего периода энтерального питания, при необходимости увеличить дозу ПФП. При этом указано, что пациенты с ЭПН, получающие энтеральное питание, обычно переносят полуэлементные (пептидные) препараты, однако, если симптомы мальабсорбции сохраняются, можно добавлять ПФП. Согласно European Guideline on the diagnosis and therapy of pancreatic exocrine insufficiency (2024) при необходимости ПФП может быть добавлен в энтеральное питание, но данных о клинической эффективности этой методики нет [1].

Оценка эффективности ПФП. Наиболее точным методом оценки эффективности лечения ПФП является определение уменьшения количества жира в кале, однако на практике это неосуществимо. Обращается внимание на то, что повторные измерения ФЭ-1 не позволяют оценить эффективность лечения. Согласно European guideline on the diagnosis and therapy of pancreatic exocrine insufficiency (2024) для мониторинга заместительной терапии ПФП полезен дыхательный тест с ^{13}C -триглицеридами [1].

На практике клинические характеристики и алиментарные параметры могут быть достаточными для оценки эффективности заместительной терапии ПФП. Исчезновение клинических признаков мальабсорбции (уменьшение стеатореи и связанных с ней желудочно-кишечных симптомов, увеличение веса, мышечной массы и мышечной функции, увеличение уровня жирорастворимых витаминов) является важнейшим критерием успешности терапии ПФП и связано с улучшением качества жизни.

Причины неэффективности ПФП. У части пациентов с ЭПН даже в высоких дозах ПФП не так эффективны, как собственные ферменты у здоровых лиц, и не устраняют проявления ЭПН полностью [7, 15]. Лица, не отвечающие или частично отвечающие на ПФП, должны быть оценены на предмет проблем в приверженности, ошибок при назначении ПФП, а также признаков и симптомов других заболеваний.

Возможные причины неэффективности ПФП: неадекватная доза ПФП; несоблюдение режима приема (снижение дозы, возможно, из-за высокой стоимости, нарушение порядка приема – прием до или после еды); инактивация желудочной кислотой; сопутствующие заболевания, которые могут быть причиной жидкого стула),

неправильное хранение ПФП (под прямыми солнечными лучами, в автомобилях, вблизи источников тепла) [7].

Меры при неэффективности ПФП. При сохранении симптомов ЭПН требуется убедиться, что назначены правильная доза ферментов и режим приема, и при необходимости их скорректировать. Прежде чем увеличивать дозу ПФП, следует рассмотреть другие причины симптомов, например, воспалительные заболевания кишечника, инфекцию, целиакию, дефицит лактазы, другие виды непереносимости пищевых продуктов, а также прием некоторых лекарств (слабительные, химиотерапия, метформин) [5, 7, 15].

Частичная инактивация ПФП под влиянием кислоты желудочного сока возможна, в том числе по причине значительного снижения секреции бикарбонатов ПЖ, что не может в достаточной степени нейтрализовать поступающий из желудка в ДПК хлорид. Это может помешать действию ПФП даже при приеме надлежащих доз. При сохраняющихся симптомах ЭПН (рефракторной стеаторее), несмотря на применение увеличенных доз ПФП, рекомендуется вспомогательная терапия с использованием препаратов, подавляющих желудочную кислотопродукцию, – обычно ингибиторов протонной помпы (ИПП); пациентам с надлежащим ответом на прием ПФП одновременный прием ИПП не показан.

Ограничение пищевых волокон у пациентов, соблюдающих диету с высоким содержанием клетчатки, может потребоваться в тех случаях, когда симптомы ЭПН сохраняются, несмотря на кажущийся адекватный прием ПФП.

Побочные эффекты терапии ПФП. Авторы согласительных документов считают, что ПФП безопасны и заместительная терапия ПФП не связана с какими-либо существенными осложнениями [7, 8]. Нежелательные явления встречаются крайне редко (менее 1%) и носят чаще всего дозозависимый характер. Среди них отмечены тошнота, дискомфорт и боли в эпигастриальной области, вздутие живота, диарея и запор, гиперурикемия, аллергическая реакция на свиной белок, раздражение кожи в перианальной области [7, 8]. Имеются ограниченные доказательства того, что длительное использование очень высоких доз ПФП может быть связано с фиброзирующей колонопатией у детей с муковисцидозом.

Нет никаких доказательств того, что использование ПФП связано с какими-либо вредными эффектами во время беременности или лактации [1].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. PEI Guidelines | European Pancreatic Club (2024) [Electronic resource]. Available at: <https://www.europeanpancreaticclub.org/about-us/diagnosis-and-treatment-guidelines/european-guidelines-on-the-diagnosis-and-therapy-of-pancreatic-exocrine-insufficiency-pei/>
2. Perbani Y, Forsmark C.E. Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. *F1000Res*. 2019;8:F1000. doi: 10.12688/f1000research.20779.1
3. DiMagno E.P. Human exocrine pancreatic enzyme secretion *The pancreas: biology, pathobiology and disease*. New York: Raven Press, 1993: 275–300.
4. Keller J, Luyer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut*. 2005;54 (Suppl 6):vi1–vi28. doi: 10.1136/gut.2005.065946
5. Pezzilli R., Andriulli A., Bassi C., Balzano G., Cantore M., Delle Fave G., Falconi M. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: A shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas. *World J. Gastroenterol*. 2013;19:7930–7946.
6. DiMagno E.P., Malagelada J.R., Go V.L. Relationship between alcoholism and pancreatic insufficiency. *Ann. New York Acad. Sci*. 1975;252:200–207. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1056723>
7. Phillips M.E., Hopper A.S., Leeds J.S., Roberts K.J., McGeeney L., Duggan S.N., Kumar R. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastro*. 2021;8:e000643. doi: 10.1136/bmjgast-2021-000643
8. Whitcomb D.C., Buchner A.M., Forsmark C.E. AGA Clinical Practice Update on the Epidemiology, Evaluation, and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Expert Review. *Gastroenterology*. 2023;165:1292–1301. doi: 10.1053/j.gastro.2023.07.007

9. Clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients with diseases of the digestive organs" (approved by the resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus from 01.06.2017 № 54) [Electronic resource]. Available at: <https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/gastroenterologiya.php>
10. Ivashkin V., Maev I., Ohlobystin A., Alekseenko S., Beloborodova E., Kucheryavyj YU., Lapina T., Truhanov A., Hlynov I., Chikunova M., Sheptulin A., SHifrin O. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association on diagnosis and treatment of exocrine insufficiency of the pancreas. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(2):72–100. Available at: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-2-72-100>
11. Chronic Pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS); Hoffmeister A., Mayerle J., Beglinger C., Büchler M.W., Bufler P., Dathe K., Fölsch U.R., Friess H., Izbicki J., Kahl S., Klar E., Keller J., Knoefel W.T., Layer P., Loehr M., Meier R., Riemann J.F., Rünzi M., Schmid R.M., Lerch M.M. S3-Consensus guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). *Z. Gastroenterol.* 2012;50:1176–1224. doi: 10.1055/s-0032-1325479
12. Shimizu K., Ito T., Irisawa A., Ohtsuka T., Ohara H., Kanno A., Kida M., Sakagami J., Sata N., Takeyama Y., Tahara J., Hirota M., Fujimori N., Masamune A., Mochida S., Enomoto N., Shimosegawa T., Koik K. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021. *J. Gastroenterol.* 2022;57:709–724. doi: 10.1007/s00535-022-01911-6
13. Toouli J., Biankin A.V., Oliver M.R., Pearce C.B., Wilson J.S., Wray N.H. Management of pancreatic exocrine insufficiency. Australasian Pancreatic Club recommendations. *Med. J. Australia*. 2010;193:461–467. doi: 10.5694/j.1326-5377.2010.tb04000.x
14. Żuk K., Czkwianianc E., Degowska M., Durlik M., Gašiorowska A. Zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne w przewlekłym zapaleniu trzustki. Rekomendacje Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Klubu Trzustkowego. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2011;6:339–352. doi: 10.5114/pg.2011.25987
15. Diéguez-Castillo C., Jiménez-Luna C., Prados J., Martín-Ruiz J.L., Caba O. State of the art in exocrine pancreatic insufficiency. *Medicina*. 2020;56:523. doi: 10.3390/medicina56100523
16. Barkin J.A., Delk T.B., Powell V.J. Symptoms, burden, and unmet needs of patients living with exocrine pancreatic insufficiency: a narrative review of the patient experience. *Gastroenterology*. 2024;24:101. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12876-024-03188-w>
17. Capurso G., Traini M., Piciucchi M., Signoretti M., Arcidiacono P.G. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2019;12:129–139. doi: 10.2147/CEG.S168266
18. Dominguez-Muñoz J.E. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2018;34:349–354. doi: 10.1097/MOG.0000000000000459
19. Tacelli M., Arcidiacono P.G., Capurso G. Exocrine pancreatic insufficiency: more compromise than precision. *HepatoBiliary Surg. Nutr.* 2024;13:523–526. doi: 10.21037/hbsn-24-92