



Синдром мальабсорбции вследствие экзокринной недостаточности панкреатической

Клинический случай

Пациентка Н., 35 лет, предъявляет жалобы на чувство тяжести и боли в эпигастрии и левом подреберье после еды, тошноту, вздутие живота и урчание в животе, частый (4-5 р/сут) неоформленный кашицеобразный стул с каплями жира и остатками непереваренной пищи, снижение массы тела (на 7 кг за последние 6 мес), нарушение аппетита. Считает себя больной в течение более 15 лет. Заболевание началось без видимой причины, протекает волнообразно с периодами обострения (2-3 раза в год) и ремиссии; пациентка периодически (1-2 раза в год) лечится стационарно. Обострения заболевания провоцируются приемом обильной, жирной, жареной или копченой пищи, свежими овощами и фруктами, газированными напитками, шоколадом, кофе, в связи с чем пациентка длительно соблюдает диету. Долгое время основным симптомом являлась упорная боль в эпигастрии, уменьшающаяся при приеме спазмолитиков и соблюдении диеты, однако в течение последнего года больше беспокоят вышеописанные нарушения стула, снижение массы тела и плохой аппетит. Пациентка не курит, алкоголь практически не употребляет. Неоднократно обследовалась гастроэнтерологами, однако при ультрасонографии, гастроскопии и колоноскопии патологии не выявлено.

Последнее обострение продолжается около 3 нед. При осмотре обращает на себя внимание бледность кожных покровов, сухость кожи, пастозность голеней, сниженная масса тела (ИМТ – 18,5 кг/м²), небольшая болезненность при пальпации в эпигастрии и по ходу отделов толстого кишечника. Анализы кала показали наличие капель нейтрального жира и непереваренных мышечных волокон, яйца глистов не обнаружены. В анализах крови выявлена умеренная гипохромная анемия (Hb – 100 г/л), небольшая гипопропротеинемия (общий белок – 57,4 г/л) и гипокальциемия (уровень Ca – 2,1 ммоль/л). УЗИ и КТ органов брюшной полости показали уплотнение ткани поджелудочной железы, неровность ее контуров и незначительное уменьшение размеров. При УЗИ щитовидной железы патологии не обнаружено. При ЭГДС выявлена атрофия слизистой оболочки желудка, при интрагастральной рН-метрии – гипoaцидность.

Больной установлен диагноз идиопатического хронического панкреатита, назначены таблетированные полиферментные препараты по 1 таблетке 3 р/сут во время еды, препараты кальция, железа и спазмолитики, которые, однако, в течение 14-дневного приема существенного облегчения не принесли.

В связи с отсутствием эффекта проведены дополнительные исследования для исключения целиакии (серологическое определение антиглиадиновых и антитрансламиназных антител), мальабсорбции углеводов (H₂-дыхательные тесты с лактозой и фруктозой), избыточного бактериального роста (H₂-дыхательный тест с глюкозой). Во всех исследованиях был получен отрицательный результат. При колоноскопии патологии толстого и тонкого кишечника не выявлено. Для исключения тонкокишечной патологии проведена видеокапсульная эндоскопия, однако никакой патологии также не было выявлено.

Проблема

У данной пациентки имеет место синдром мальабсорбции, предположительно – на фоне идиопатического хронического панкреатита с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы

(ВНПЖ). Представленный клинический случай поднимает несколько важных в клиническом отношении вопросов:

- Каковы основные причины мальабсорбции?
- Какие дополнительные исследования следует провести для подтверждения хронического панкреатита и ВНПЖ?
- Почему назначенная ферментная терапия не была эффективной?
- Каков алгоритм дифференцированного применения ферментных препаратов (ФП)?

Прежде чем продолжить рассмотрение данной клинической ситуации, необходимо в целом охарактеризовать проблему синдрома мальабсорбции.

Основные причины синдрома мальабсорбции

В узком смысле слова термин «мальабсорбция» представляет собой нарушение всасывания слизистой оболочкой и нарушение транспорта адекватно переваренных пищевых продуктов, включая витамины и микроэлементы. В более широком смысле он включает и мальдигестию (нарушение переваривания) – нарушение процессов превращения пищевых продуктов (углеводов, белков, жиров) в absorbируемые продукты расщепления (моно-, ди- и олигосахариды; аминокислоты, олигопептиды, жирные кислоты, моноглицериды). Несмотря на то что каждый термин отражает различные аспекты патофизиологии, «мальабсорбция» до сих пор широко употребляется как наиболее общий термин для определения всех проблем переваривания и всасывания.

Синдром мальабсорбции может возникать при множестве заболеваний. В зависимости от особенностей нарушений всасывания выделяют желудочные, тонкокишечные, билиарные, панкреатические, метаболические и ферментопатические причины мальабсорбции.

Согласно новой этиопатогенетической классификации синдромы мальабсорбции определяются нарушением процесса переваривания, усвоения и транспорта, вызванным повреждением или уменьшением абсорбционной поверхности, а также множеством других состояний.

Нарушение процессов пищеварения. В эту группу включены вторичные синдромы мальабсорбции, возникающие при нарушении нормальных процессов переваривания. Они являются следствием дефицита ферментов (например, панкреатических или щеточной каймы) либо желчных солей.

Нарушения захвата и транспорта, вызванные повреждением или уменьшением всасывающей поверхности кишки. К этой группе относятся различные состояния, которые в большинстве случаев, приводя к диффузному повреждению кишечника, могут вызывать тотальную мальабсорбцию (целиакия, болезнь Крона, эозинофильный гастроэнтерит, лимфомы, синдром короткой кишки, нарушения циркуляции крови и лимфы).

Нарушения, вызванные микробными агентами. Наиболее частым нарушением является избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике, который характеризуется повышенной бактериальной пролиферацией в просвете тонкого кишечника, вызванной различными состояниями, такими как атрофический гастрит, дивертикулез двенадцатиперстной и подвздошной кишки, стеноз, обструкция, свищи, диабетическая нейропатия, склеродермия, интестинальная псевдообструкция и несостоятельность

илеоцекального клапана. Другими, более редкими микробными заболеваниями, вызывающими синдром мальабсорбции, являются интестинальный паразитоз, болезнь Уиппла, спру и ВИЧ-инфекция.

Другая патология. В этой группе нарушение нормальных процессов переваривания/всасывания происходит вследствие различных кишечных и системных заболеваний, таких как атрофический гастрит, гипертиреозидизм, гипопаратиреоз, гиперфагия с потреблением повышенного количества жиров, амилоидоз, склеродермия, вегетативная автономная нейропатия, синдром Золлингера-Эллисона, нейрофиброматоз I типа и др. Причиной развития селективной или глобальной мальабсорбции также могут быть разные препараты, которые посредством различных механизмов могут препятствовать нормальным процессам переваривания и всасывания (акарбоза, колхицин, орлистат и др.)

Современные подходы к диагностике синдрома мальабсорбции

Проводить многочисленные тесты у каждого пациента с подозрением на возможное наличие мальабсорбции не рекомендуется. Более оптимальным считается такой подход к диагностике, когда усилены клинические направления на установление патологии, приводящей к нарушению всасывания, а не на доказательство наличия или исключения синдрома мальабсорбции.

Приведенный на рисунке 1 диагностический алгоритм при мальабсорбции, рекомендуемый Всемирной гастроэнтерологической организацией (WGO), основан на практическом опыте, совокупности патофизиологических концепций, результатах современных функциональных тестов и морфологических исследованиях. В случаях необходимости для уточнения заболевания тонкого кишечника можно провести тест на избыточный бактериальный рост, рентгенологическое исследование тонкого кишечника



С.М. Ткач

(фистула, дивертикул, синдром слепой петли, укорочение кишечника и др.), видеокапсульную эндоскопию, ангиографию кишечных или брыжеечных артерий (ишемическое повреждение кишечника).

Возвращаясь к представленному выше клиническому случаю, можно отметить, что почти все рекомендуемые WGO исследования были проведены, хотя последовательность их выполнения была существенно нарушена. Тем не менее изначально был правильно поставлен диагноз хронического идиопатического панкреатита. Однако этот диагноз не был подтвержден путем установления наличия и степени ВНПЖ, что привело к эмпирическому назначению полиферментных препаратов, не оказавших должного эффекта, и дальнейшему необоснованному проведению дорогостоящих исследований.

Существует достаточно много как инвазивных (зондовых), так и неинвазивных методов диагностики нарушений функций ПЖ, которые с разным успехом применяются сегодня в клинической практике. Золотым стандартом неинвазивной диагностики ВНПЖ в настоящее время считается

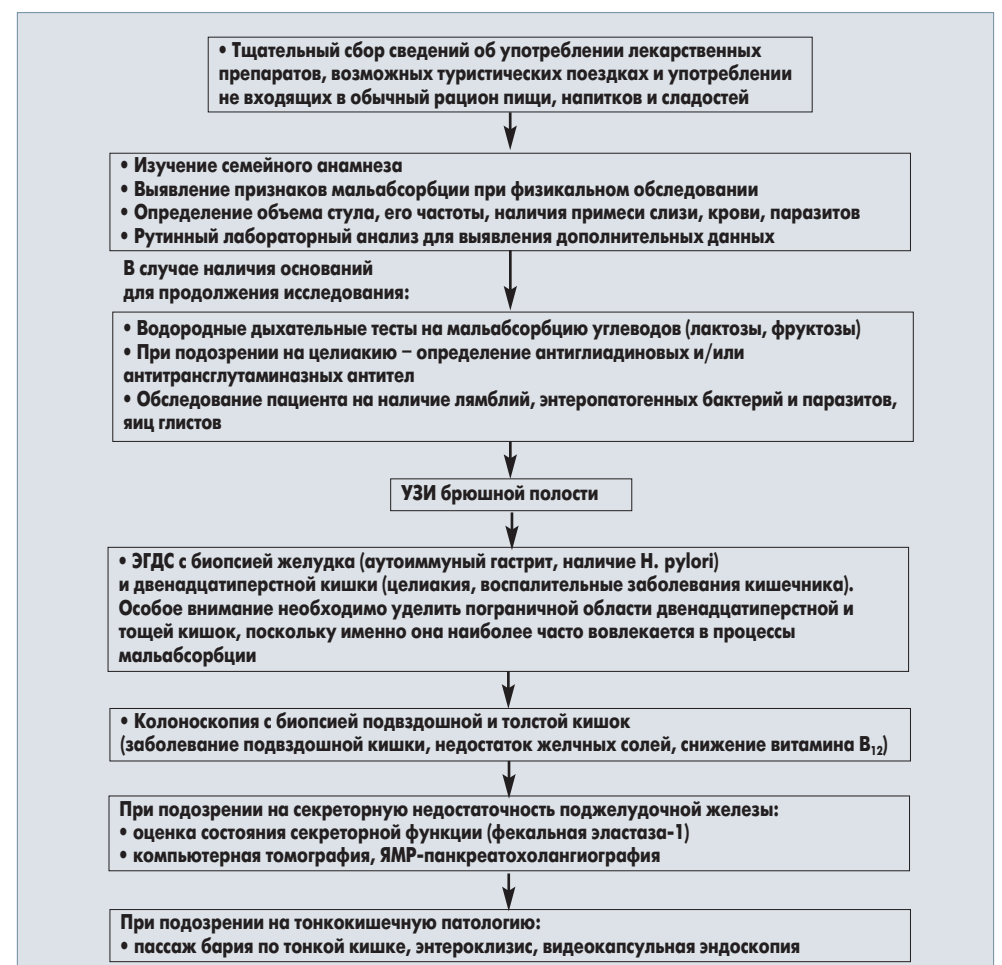


Рис. 1. Диагностический алгоритм при мальабсорбции (WGO, 2007)

определение фекальной эластазы-1 (ФЭ-1) – протеолитического фермента, обладающего высокой стабильностью при транзите через желудочно-кишечный тракт. В анализируемом случае пациентке было проведено данное исследование, показавшее тяжелую степень ВНПЖ (уровень ФЭ-1 – 44 мкг/г кала при норме >200 мкг/г кала).

Лечение синдрома мальабсорбции

Во всех случаях после установления причины мальабсорбции следует проводить этиотропное лечение. Так, при подтверждении целиакии необходима пожизненная аглютенная диета; при мальабсорбции углеводов и пищевой непереносимости – соответствующая элиминационная или ограничительная диета; при инфекционных причинах, синдроме избыточного бактериального роста целесообразна антибактериальная терапия (ципрофлоксацином, метронидазолом, кишечными антисептиками). В тяжелых случаях проводится инфузионная терапия растворами электролитов, аминокислот, альбумина. При лямблиозе назначается тинидазол или орнидазол.

При эндокринных и метаболических заболеваниях необходима соответствующая патогенетическая терапия. При мальабсорбции желчных кислот лечение заключается в применении холестирамина (4–24 г/сут). В некоторых случаях эффект оказывает гидроксид алюминия. Пациенты с серьезным нарушением всасывания (<5%) обычно лучше отвечают на лечение.

В случае выраженного диарейного синдрома проводится как этиопатогенетическое, так и симптоматическое лечение (табл. 1).

При ВНПЖ назначается заместительная ферментная терапия (ЗФТ), которая в зависимости от тяжести заболевания может

проводиться постоянно или по требованию. Основная цель ЗФТ заключается в обеспечении достаточной активности липазы в двенадцатиперстной кишке. Известно, что воздействие соляной кислоты на панкреатические ферменты приводит к разрушению до 90% их количества, поэтому для преодоления кислотного желудочного барьера были созданы галенические формы полиферментных препаратов в кислотоустойчивой оболочке, использование которых значительно увеличивает всасывание жиров по сравнению с сопоставимой дозой панкреатина без оболочки. Наиболее оптимальной доставочной формой ФП является минимикросферическая форма (последнее поколение панкреатических ферментов), обеспечивающая одновременный пассаж ММС с пищей в ДПК, что гарантирует высокую эффективность ЗТ. Доза панкреатических ферментов должна быть достаточно высокой, чтобы компенсировать стеаторею, хотя значительное увеличение массы тела достигается редко.

Рекомендации для пациентки

Наличие ВНПЖ со стеатореей более 15 г жира в сутки является классическим показанием для начала проведения ЗФТ. Теоретически ФП при ВНПЖ показаны больным со стеатореей (фекальный жир >7 г/сут) и уменьшением массы тела, что отмечалось и у исследуемой пациентки. Однако поскольку в клинической практике определение фекального жира выполняют крайне редко, в настоящее время решение о проведении ЗФТ обычно базируется на основании клинической картины и уровня ФЭ-1.

Как уже было указано, пациентке для подтверждения хронического панкреатита, установления наличия и степени ВНПЖ было проведено определение уровня ФЭ-1,

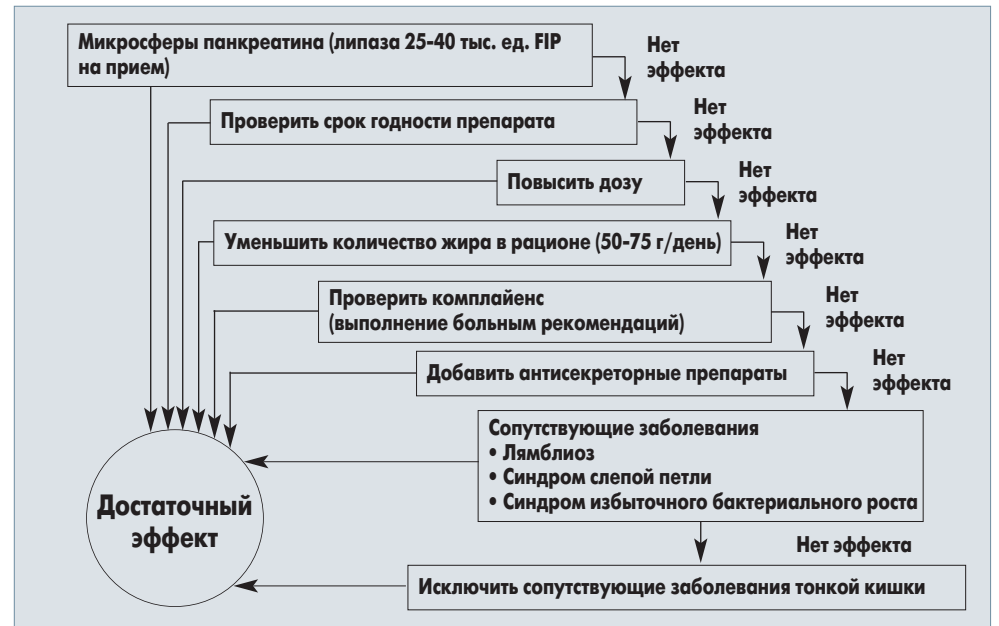


Рис. 2. Алгоритм проведения заместительной ферментной терапии при ВНПЖ (P. Leyer et al., 2003; J.-M. Lohr, 2007)

показавшее тяжелую степень недостаточности. Данное состояние является абсолютным показанием к назначению ЗФТ.

К сожалению, в нашей стране современная неинвазивная диагностика ВНПЖ проводится лишь в единичных центрах, поэтому в практической медицине лечение этой патологии осуществляется преимущественно эмпирически. При таком подходе результаты ЗФТ нередко бывают неудовлетворительными, поскольку она часто проводится таблетированными ФП, содержащими недостаточные дозы ферментов (в первую очередь липазы), как в анализируемом клиническом случае. Кроме того, ЗФТ часто назначается не по показаниям, например при стеаторее непанкреатического генеза; на ее эффективность существенно влияют сопутствующие состояния, вызывающие стеаторею (целиакия, чрезмерный бактериальный рост), низкий комплаенс (продолжение употребления жиров, неаккуратный прием ФП), неправильный выбор ФП и потеря его активности (просроченные ФП), инактивация ферментов соляной кислотой (липаза необратимо инактивируется при pH <4).

При ЗФТ расчет необходимой дозы ФП необходимо проводить по количеству липазы. Поскольку в двенадцатиперстной кишке содержание ферментов, принимаемых с заместительной целью, должно составлять 10–20% от количества ферментов, выделяющихся при максимальной стимуляции у здоровых (примерно 8–10 г панкреатина), для уменьшения стеатореи необходимо принимать 25 000–40 000 МЕ липазы с каждым приемом пищи.

Несмотря на то что выбор ФП для ЗФТ определяется многими факторами, наиболее важными из них считаются состав препарата (активность входящих в его состав ферментов и их соотношений) и форма выпуска (применение ФП в таблетированной форме выпуска нецелесообразно). Большое значение имеет также уровень внутриполостного pH и состояние моторики двенадцатиперстной кишки, уровень продукции других ферментов (кроме липазы), содержание в ФП протеаз (трипсин и химо tripsин ускоряют инактивацию липазы в препарате), вариант нарушения стула (большие дозы липазы обладают закрепляющим эффектом, желчегонные компоненты – слабительным), уровень желудочной секреции (при низкой секреции показаны ФП, содержащие пепсин или другие протеолитические ферменты; при высокой секреции показаны ФП с кислотоустойчивой оболочкой, препараты с антацидным компонентом), выраженность метеоризма (при выраженном метеоризме назначают препараты, содержащие симетикон, целлюлазу, гемицеллюлазу, активированный уголь), наличие дисфункции желчного пузыря (при его гипотонии назначают препараты, содержащие желчные кислоты).

В таблице 2 выделены оптимальные подходы к выбору ФП в практических условиях. Алгоритм проведения ЗФТ представлен на рисунке 2.

Для обеспечения быстрого и гомогенного смешивания ферментов с химусом, предотвращения внутрижелудочной инактивации и адекватного пассажа из желудка в двенадцатиперстную кишку созданы препараты панкреатина нового поколения в виде минимикросфер. В качестве общепризнанного золотого стандарта ЗФТ при ВНПЖ используется Креон®. Этот ФП содержит микросферы диаметром 0,7–1,6 мм, причем у 80% из них диаметр не превышает 1,25 мм, то есть микросферы Креона являются минимикросферами. Поскольку минимикросферы Креона имеют меньший диаметр, чем гранулы или микроаблетки других ФП, они более быстро эвакуируются из желудка. Кроме того, сходный размер подавляющей части минимикросфер Креона в капсуле способствует тому, что они эвакуируются из желудка практически в одно время. В отличие от гранул или микроаблеток почти все минимикросферы, эвакуируясь вместе с химусом, перемешиваются и соприкасаются с ним всей своей поверхностью, что обеспечивает еще одно преимущество препарата. Минимикросферы Креона имеют собственную кислотоустойчивую оболочку для сохранения активности ферментов в полости желудка. В то же время эта оболочка является энтеросолюбильной, то есть быстро растворяется и освобождает ферменты при pH 5,5–6,0, который характерен для дуоденального просвета, где ферменты и вступают в процесс пищеварения. Креон® обеспечивает высвобождение более 90% ферментов при pH >5,5 в течение 45 мин и максимальное сохранение их активности, в чем превосходит другие ФП. Эффективность ФП в виде минимикросфер на 25% выше, чем минитаблетированных.

Критерии эффективности ЗФТ можно условно разделить на клинические – прекращение или уменьшение послабления стула и диспепсических явлений, увеличение массы тела, а также лабораторные – улучшение результатов лабораторных методов – копроскопии, ¹³C-дыхательного теста и др.

Поскольку у исследуемой пациентки диагностирована тяжелая степень ВНПЖ, ЗФТ у нее должна была с самого начала проводиться современными эффективными препаратами в достаточных дозах. В связи с этим ей был назначен Креон® 40 000 3 р/сут во время еды. Уже через 2 нед постоянного приема Креона 40 000 отмечено улучшение клинического состояния пациентки – стул стал приобретать оформленный характер, его частота снизилась до 2–3 р/сут, уменьшились абдоминальные боли и диспепсические проявления.

При осмотре пациентки через 2 мес: абдоминальная боль отсутствует, больная стала набирать вес. В дальнейшем рекомендована длительная ЗФТ Креоном.

Таблица 1. Лечение диареи при синдроме мальабсорбции

Этиологическое и патогенетическое лечение	Симптоматическое лечение
<ul style="list-style-type: none"> Бактериальная диарея – антибиотики (фторхинолоны либо в зависимости от чувствительности) Амебиоз – метронидазол Гельминтозы – антигельминтная терапия Целиакия – пожизненная аглютенная диета Воспалительные заболевания кишечника – 5-АСК, глюкокортикоиды, цитостатики, инфликсимаб Болезнь Уиппла – тетрациклин (доксикалин), цефтриаксон, ко-тримоксазол Лимфома тонкой кишки – полихимиотерапия, эрадикация <i>H. pylori</i> Эндокринные опухоли ЖКТ – октреотид Хронический панкреатит – ЗФТ 	<ul style="list-style-type: none"> Опиаты Лоперамид Адсорбирующие агенты (препараты висмута, диосмектит) Пробиотики

Таблица 2. Рациональные подходы к выбору ФП (по П.Г. Григорьеву, Э.П. Яковенко с дополнениями Н.Б. Губергриц)

1. Хронический панкреатит
• Для коррекции ВНПЖ – двухоболочечные ферменты с высоким содержанием липазы в минимикросферах (Креон® 10 000, Креон® 25 000, Креон® 40 000)
2. Муковисцидоз, состояния после резекции ПЖ
• Двухоболочечные ферменты с высоким содержанием липазы в минимикросферах (Креон® 10 000, Креон® 25 000, Креон® 40 000)
3. Хронический панкреатит при сопутствующих эрозивно-язвенных изменениях слизистой гастродуоденальной зоны
• ФП, защищенные от агрессивного воздействия желудочного содержимого, – двухоболочечные ферменты в минимикросферах (Креон®) в сочетании с прокинетики
• ФП, содержащие антацидные компоненты, в сочетании с прокинетики
4. Хронический гипоацидный гастрит, постгастрорезекционные расстройства
• ФП, содержащие пепсин, протеолитические ферменты, НСІ
• ФП, содержащие желчные кислоты и желчегонные компоненты
• Минимикросферические ферменты (Креон®), предварительно извлекая минимикросферы из капсулы
5. Холестатические заболевания печени
• Двухоболочечные ферменты в минимикросферах (Креон®) в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой
6. Билиарная патология (гипомоторная дисфункция желчного пузыря, дисфункция сфинктера Одди без билиарной гипертензии)
• ФП, содержащие желчегонные компоненты, компоненты желчи
7. Энтеропатии, хронический панкреатит с выраженным метеоризмом
• При наличии стеатореи – двухоболочечные ферменты в минимикросферах (Креон®)
• ФП с целлюлазой, гемицеллюлазой, симетиконом, активированным углем
• При наличии стеатореи – двухоболочечные ферменты в минимикросферах (Креон®)
• ФП с целлюлазой, гемицеллюлазой, симетиконом, активированным углем
8. Нарушения пищеварения, связанные с избыточным бактериальным ростом:
• ФП с целлюлазой, гемицеллюлазой + пробиотики
• При наличии стеатореи – двухоболочечные ферменты в минимикросферах (Креон®)
9. Заболевания кишечника и ПЖ с преобладанием диареи
• Двухоболочечные ферменты в минимикросферах с высоким содержанием липазы (Креон®)
10. Заболевания кишечника и ПЖ с преобладанием запора
• ФП, содержащие желчные кислоты и желчегонные компоненты
• ФП с целлюлазой, гемицеллюлазой, симетиконом, антацидными компонентами