



Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич

Донецкий национальный медицинский университет
имени Максима Горького

Кто виноват в том, что ферментные препараты не всегда достаточно эффективны: врач, пациент или поджелудочная железа?

Врач всегда должен предвидеть результаты действия лекарства или другого вида терапии на ближайшее или более отдаленное время. Это предвидение касается не только положительного эффекта, но и возможного отсутствия результатов и даже отрицательного, как говорят, «побочного действия».

В.Х. Василенко

Проанализированы клинические ситуации, когда ферментная заместительная терапия внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы оказывается неэффективной. Указаны причины, связанные с пациентом (нарушение комплаенса), а также с врачебными ошибками (недостаточные дозы и длительность приема ферментных препаратов). Особое внимание уделено необходимости проведения дифференциальной диагностики с целиакией и лямблиозом. Указано на целесообразность деконтаминации кишечника.

Ключевые слова: ферментные препараты, адекватные дозы, минимикросферы, длительность приема, причины неэффективности.

Несмотря на широкое применение при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ) минимикросферических ферментных препаратов (ФП) в энтеросолюбильной оболочке, нормализация гидролиза жира не происходит приблизительно у половины пациентов [35, 37].

В ряде работ доказано, что не всегда эффективность ФП зависит от его дозы и формы выпуска. Возможно наличие стеатореи при сохранении внешней секреции поджелудочной железы (ПЖ) более 10 % от нормальной и, напротив, отсутствие стеатореи при снижении продукции липазы ниже 10 % от нормы. Вероятно, это можно объяснить как действием непанкреатических липаз (продуцируются слизистой оболочкой языка, желудка), так и неодинаковыми резерва-

ми ПЖ у больных [14]. Так, доказано, что при полном отсутствии активности панкреатической липазы может всасываться более половины жира, поступающего с пищей, без заместительной ферментной терапии. Это связано с тем, что при ВНПЖ внепанкреатические липазы обеспечивают около 90 % липолитической активности в области дуоденоюнального перехода, в то время как у здоровых — около 7 %, то есть при панкреатической недостаточности развивается своеобразная компенсация, которая далеко не всегда достаточна. Часть больных после панкреатэктомии не нуждаются в заместительной терапии [14, 20]. Интересные результаты получены J. P. Neoptolemos и соавт. (1996) [59], которые доказали, что у больных после резекции ПЖ частота стула, объем каловых масс и содержание жира в кале не зависят от дозы панкреатина. Авторы считают, что преимущество

современных препаратов с высоким содержанием липазы состоит только в удобстве для пациента, так как обеспечивает выполнение назначенного лечения. А. R. Orekun Jr. и соавт. (1997) [63] пришли к аналогичному заключению, когда не обнаружили зависимости между дозой ФП и содержанием жира в кале. Только у половины больных более высокая доза ФП способствовала потере жира менее 10% от принятого с пищей. Возможно, существует порог эффективности ФП, выше которого увеличение дозы не способствует уменьшению стеатореи. В случае высокой дозы ФП липаза, вероятно, инактивируется содержащимися в том же препарате протеазами, так как невозможно изолированное увеличение активности липазы ФП без увеличения дозы других панкреатических ферментов [14].

Далеко не все понятно в теоретическом обосновании и практическом применении ФП. Попробуем разобраться в этой проблеме. В ней три главных фигуранта: больной, врач и ПЖ.

Начнем с пациента. И не потому, что хотим уменьшить вину врача (ему тоже достанется), а потому, что главная причина недостаточной эффективности ФП — нарушение комплаенса [32, 33, 35, 55].

Мы провели в нашей клинике анонимное анкетирование 200 больных хроническим панкреатитом (ХП) с ВМПЖ. Результаты оказались ошеломляющими (рис. 1): 43 (21,5%) больных вообще не стали принимать назначенные ФП, 57 (28,5%) — принимали не тот ФП, который был назначен (мы назначаем золотой стандарт ФП — «Креон»), 39 (19,5%) — принимали назначенный ФП, но в меньшей дозе, и только 61 (30,5%) пациент принимал ФП в соответствии с рекомендацией врача.

О каком же успехе лечения ВМПЖ можно говорить?! Причины таких результатов: отсутствие доверия к врачу (следует учесть его низ-

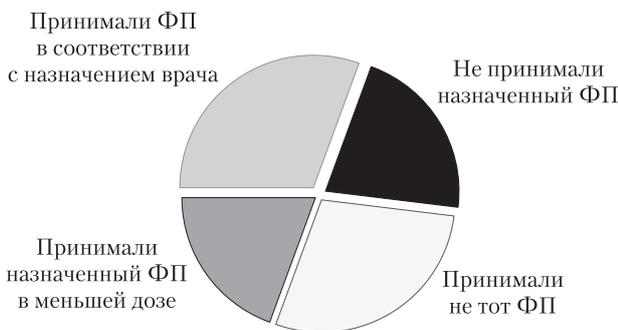


Рис. 1. Частота нарушения комплаенса в отношении приема ФП больными ХП с ВМПЖ

кий социальный статус), недостаточный уровень образованности больных (безграмотность в медицинском отношении, хотя почему-то в Украине каждый считает себя сведущим в медицине) и, конечно, низкие доходы населения, которое не может приобрести необходимое недешевое, но качественное лекарственное средство.

Бесспорно, следует согласиться с академиком И. А. Кассирским: «Проблема лечения сложна прежде всего тем, что требует длительной и упорной системы и дисциплины лечения. Больной должен это глубоко осознать, тогда он может надеяться на успех».

Перейдем ко второму «виновнику» недостаточной эффективности ФП в некоторых случаях — к врачу. Именно он должен знать физиологические основы заместительной ферментной терапии и назначать ее в соответствии с ними. Снова процитируем академика И. А. Кассирского: «Первая и основная задача лечащего врача должна сводиться к знанию теории действия лекарственных веществ на больной организм». Прежде всего врач должен назначить адекватную дозу ФП.

Секреция панкреатических ферментов возрастает приблизительно в 6 раз после приема пищи по сравнению с межпищеварительным уровнем и достигает максимума через 20–60 мин. Затем продукция ферментов снижается до уровня, который в 3–4 раза выше, чем базальный. Такая панкреатическая секреция сохраняется в течение 3–4 ч. Это означает, что максимальная продукция липазы после приема пищи составляет 3–6 тыс. ЕД FIP/мин, а средняя продукция этого фермента у здоровых людей после приема пищи — 2–4 тыс. ЕД FIP/мин [35, 48]. Ферментная заместительная терапия должна имитировать подобный профиль продукции ферментов у больных с ВМПЖ [35]. Ни один из доступных ФП не может обеспечить доставку в дуоденальный просвет более 360 тыс. ЕД FIP активной липазы, которая секретируется ПЖ в физиологических условиях. Несмотря на это, у большинства больных с ВМПЖ участие в гидролизе жира желудочной липазы и остаточные возможности продукции панкреатической липазы позволяют эффективно улучшить гидролиз и абсорбцию жира, вплоть до их нормализации. Для устранения стеатореи у этих больных важно, чтобы ФП обеспечивали доставку в двенадцатиперстную кишку (ДПК) вместе с химусом хотя бы 30 тыс. ЕД FIP активной липазы [34, 35, 54].

Таким образом, первый шаг для достижения эффективности лечения ВМПЖ — обеспечение комплаенса в отношении приема ФП. Доза ФП

должна быть достаточно высокой, что означает назначение как минимум 40—50 тыс. ЕД FIP липазы с основным приемом пищи и 20—25 тыс. ЕД FIP липазы с промежуточными приемами пищи.

Важна не только доза, но и длительность назначения ФП.

Существуют три принципиальные стратегии назначения ФП:

- постоянный (пожизненный) прием ФП;
- прием ФП для создания «функционального покоя» ПЖ, то есть в период обострения ХП и в течение некоторого времени после него (10—14 дней);
- прием ФП «по требованию» — для купирования диспепсии после переиздания.

Первую стратегию выбирают для больных со сниженными показателями функциональных тестов, прежде всего фекальной эластазы-1. При наличии снижения внешней секреции ПЖ вследствие ее фиброза, атрофии, кистозного перерождения в силу органических причин (при ХП, муковисцидозе и т. д.) вряд ли можно надеяться на спонтанное восстановление собственной панкреатической секреции или под влиянием лечения. Необходимо вовремя назначить адекватные дозы «Креона» для постоянного приема. Это касается также некоторых больных с легкой, но устойчивой ВППЖ. Такой подход позволяет не только устранить, но и предотвратить проявления трофологической недостаточности [33].

Нередко во время чтения лекции врачам автору задают вопрос о том, не подавляет ли длительный прием адекватных доз ФП собственную функцию ПЖ. Длительный прием ФП показан, как было сказано выше, больным с умеренной и тяжелой ВППЖ. У таких пациентов практически нет надежды на восстановление собственной панкреатической секреции. Если не обеспечить полноценную заместительную терапию, то у таких больных разовьется и будет прогрессировать трофологическая недостаточность с формированием множества проявлений со стороны различных органов и тканей (гипопротеинемии, гиповитаминозов, остеопороза и т. д.). Доказано, что при этом повышается атерогенный профиль крови и возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний [33]. Стоит ли обрекать больного на развитие трофологической недостаточности ради нереальной возможности восстановления собственной секреции ПЖ? Остаточных возможностей железы у больных с умеренной и тяжелой ВППЖ недостаточно для обеспечения нормального гидролиза нутриентов и трофологического статуса. Проведем аналогию с сахар-

ным диабетом 1 типа. Патология касается того же органа (ПЖ), но только его эндокринной части. При недостатке собственного инсулина его нужно вводить извне. Почему же в этом случае нам не приходит в голову мысль о сохранении собственной продукции инсулина? Потому что мы понимаем нереальность этого. Мы назначаем такие дозы инсулина, которые обеспечивают больным достойное качество жизни. Причем это назначение, как правило, пожизненное. Аналогичная ситуация наблюдается и при ВППЖ. Для убедительности приведем результаты исследования Н. Friess и соавт. (1998) [39]. Авторы провели проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование на 12 здоровых добровольцах, которых разделили на две группы по 6 человек. В одной группе получали ежедневно по 18 капсул ФП, содержащего 20 тыс. ЕД FIP липазы в капсуле, в течение 4 нед. Суточный прием липазы составил 360 тыс. ЕД FIP. Добровольцы второй группы получали плацебо. До и через 2 нед после приема ФП или плацебо изучали внешне- и внутрисекреторную функцию ПЖ, выполняли сонографию. Не выявлено статистически достоверных различий между показателями функционального состояния ПЖ до и после приема ФП как в каждой группе, так и между группами, то есть динамика показателей была сходной в обеих группах, а существенного снижения внешней секреции ПЖ, даже при приеме высоких доз липазы, не произошло. Не было изменений в размере и структуре ПЖ. Таким образом, не следует опасаться подавления собственной панкреатической секреции даже при приеме адекватных доз. Приоритетным является сохранение нормального трофологического статуса и качества жизни пациентов.

Вторая стратегия — применение ФП для купирования боли и диспепсии во время обострения ХП и после него (в настоящее время назначение ФП для купирования боли не рекомендуется, хотя у части больных это может облегчить абдоминальную боль [55]). Однако известно, что острый панкреатит (ОП) и выраженное обострение ХП с гиперферментемией — противопоказание к назначению ФП, что требует пояснений. В этих случаях возможно увеличение гиперферментемии, интоксикации и боли, поскольку ферменты могут всасываться в тонкой кишке. У здорового человека возникшая кратковременная гиперферментемия устраняется усилением катаболизма ферментов, ренальным и экстраренальным выделением из организма. При панкреатитах саморегуляция нарушена [8]. Кроме того,

при мальабсорбції нутриєнти, достигши термінального отрезка підвздошної кишки, тормозять стимулировану секрецію ПЖ [7]. При прийомі потужних ФП ці тормозні впливи можуть знизитися, то єсть і цей механізм подавлення гіперферментемії буде усунуто. Якщо ж обострення ХП не супроводжується гіперферментемією, то призначення ФП цілесобразно і показано [33].

Що стосується ОП, то, безумовно, на висоті гіперферментемії, котра совершенно обов'язателна для цього захворювання, ФП протипоказані. Но очень важно контролювати рівень ферментів ПЖ в крові після ОП. У таких хворих в ряді випадків розвивається ХП з панкреатическою недостаточністю [52]. Важно, що після нормалізації активності панкреатических ферментів крові при ОП і з початком ентерального харчування призначення «Креона» не тільки можливо, но і цілесобразно (при зондовому харчуванні слідует извлечь мінімікросфери з капсули і вводити з їжею через зонд) [33].

Но даже призначення достаточних доз «Креона» не всегда решает проблему досягнення потрібного ефекта лікування ВПЖ. Три основних небезпек зустрічають ліпазу на її шляху в ДПК [33] (рис. 2А):

- ліпаза в значительній мірі інактивується кислотою при рН 4 і нижче, поэтому ФП без кислотоустойчивої оболонки не ефективні для усунування стеатореї;
- евакуація ФП з желудка должна происходить параллельно з евакуацією хімуса, чтобы обеспечить максимальное смешивание содержащихся в ФП ферментов с хімусом в дуоденальном просвете. Таблетированні ФП медленно евакуировані з желудка, отстают от пассажа



Рис. 2. Опасности для панкреатических ферментов, которые принимают *per os*, при транзите по пищеварительному тракту [33] (А) и решения, помогающие повысить эффективность ФП при лечении ВПЖ [33] (Б)

хімуса (асинхронізм), що являється причиною їх неефективності;

- панкреатическая ліпаза інактивується протеолитическими ферментами, особенно хімотрипсином, в просвете тонкой кишки. Это наряду с інактивацией ліпазы кислотой в желудке объясняет, почему только 8% ліпазы, принимаемой с ФП без кислотоустойчивої оболонки *per os*, сохраняет активність в ДПК. Необходимо прием больших доз ліпазы (около 1 млн ЕД FIP) *per os* с їжею, чтобы обеспечить доставку 90 000 ЕД FIP активной ліпазы в ДПК.

Современные мінімікросферические ФП с энтеросолюбильной оболонкой («Креон») предотвращают інактивацию ліпазы кислотой и обеспечивают евакуацию панкреатических ферментов из желудка параллельно с нутриентами. Важно, что в этих препаратах активність хімотрипсина низкая, чтобы мінімізировать інактивацию ліпазы (рис. 2Б). Исходя из этого, можно утверждать, что применение таблетированных ФП без кислотоустойчивої оболонки в настоящее время не обосновано для лікування ВПЖ. Их применение возможно только у хворих с ахлоргидрією вследствие хронического атрофического гастрита или резекції желудка (гастрэктомии) [33].

Несмотря на применение современных мінімікросферических ФП, некоторые факторы все же могут помешать полному усунуванню стеатореї (рис. 3) [33].

Низкая величина рН в дуоденальном просвете приводит к інактивации эндогенной, а также экзогенной ліпазы, если она принимается пациентом в составе безоболочечных ФП. Кроме того, закисление дуоденального просвета препятствует высвобождению ліпазы из ФП с энтеросолюбильной оболонкой в проксимальных отделах тонкой кишки, приводит к преципитации желчных кислот, их преждевременной микробной деконьюгации и всасыванию. В результате уменьшается пул желчных кислот, участвующих в эмульгировании жиров. Снижение рН в просвете тонкой кишки ведет также к інактивации энтерокиназы, что также вносит свой вклад в формирование мальдигестии [15, 35].

Подавление желудочной секреции с повышением интрагастральной рН способствует уменьшению поступления кислоты в ДПК. Таким образом, антисекреторные препараты могут повысить эффективность ферментной заместительной терапии. Комбинация панкреатина в виде микросфер с энтеросолюбильной оболонкой с антагонистами H_2 -рецепторов гистамина или ингибиторами протонной помпы улучшает ре-

зультаты заместительной терапии при муковисцидозе [28, 35, 65]. Позже было показано, что дополнение минимикросферического ФП ингибитором протонной помпы значительно улучшает и даже приводит к нормализации гидролиза жира у больных с ВНПЖ и недостаточным ответом на заместительную терапию, но у больных с адекватным ответом на монотерапию ФП нет необходимости дополнять ее антисекреторными средствами [35, 37].

Показано, что если больному назначают большие дозы антисекреторных средств по другим причинам (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и др.), то доза ФП может быть уменьшена [55, 74].

Комбинирование ФП с антисекреторными препаратами считают обязательным не только при желудочной гиперацидности и снижении продукции панкреатических бикарбонатов, но и у пациентов с ускоренным транзитом по тонкой кишке [53, 55, 68]. Следует учесть, что ускоренный транзит по пищеварительному тракту характерен для больных, перенесших резекцию желудка, а также для некоторых больных с сахарным диабетом.

Данные относительно целесообразности комбинирования ФП с препаратами, содержащими желчные кислоты, противоречивы. P. G. Lankisch (1987) считает, что такое сочетание нецелесообразно, так как желчные кислоты могут вызвать

хологенную диарею и усилить таким образом диарею, обусловленную ВНПЖ [51]. Исключением являются случаи муковисцидоза, при которых нарушен холерез [55].

Причиной недостаточной эффективности ФП может быть также избыточное количество жира в рационе. Первоначальный подход к диете больных с ВНПЖ состоял в значительном ограничении жира для уменьшения стеатореи. Больным рекомендовали диету, содержащую менее 20 г жира в сутки. Но следует учесть, что такое резкое ограничение жира приведет к недостаточному усвоению жирорастворимых витаминов, которое и так уже нарушено при ВНПЖ [35, 38]. Период полужизни панкреатических ферментов (эндо- и экзогенных) при пассаже по тонкой кишке увеличивается при наличии их субстратов. Например, период полужизни липазы увеличивается при наличии жира [35, 45]. Это означает, что для поддержания активности липазы при тонкокишечном транзите необходимо наличие поступающих с пищей триглицеридов. Это было продемонстрировано на экспериментальной модели ВНПЖ (у собак). Гидролиз и абсорбция жиров были выше, если панкреатические ферменты принимали вместе с пищей, содержащей большое количество жира, по сравнению с пищей с низким содержанием жира [35, 71], поэтому значительное ограничение жира в питании больных с ВНПЖ в настоящее время не рекомендуется [35]. При адекватной заместительной терапии пациент должен подобрать такое количество жира в рационе, которое не будет вызывать диарею и стеаторею, то есть нет необходимости полностью исключать из рациона жиры. Однако мы не можем согласиться и с тем, что больным с ВНПЖ совершенно не нужно ограничивать жир в питании, как написано в рекомендациях Австралийского панкреатического клуба по лечению ВНПЖ [72].

В настоящее время считают, что специальной «панкреатической» диеты не существует. Важен отказ от алкоголя. Целесообразно рекомендовать больным частый прием пищи небольшими порциями, избегать виды пищи и формы приготовления, которые не всегда нормально усваиваются здоровыми людьми, например, грубой пищи (жильистого мяса), очень холодных блюд и напитков, продуктов, вызывающих метеоризм (бобовых), и т. д. Продукты, содержащие грубые волокна, возможно, повышают продукцию липазы, но в то же время ингибируют ее активность более чем на 50%, поэтому рекомендации по поводу приема такой пищи обсуждаются и окончательно этот вопрос еще не решен [35, 46].

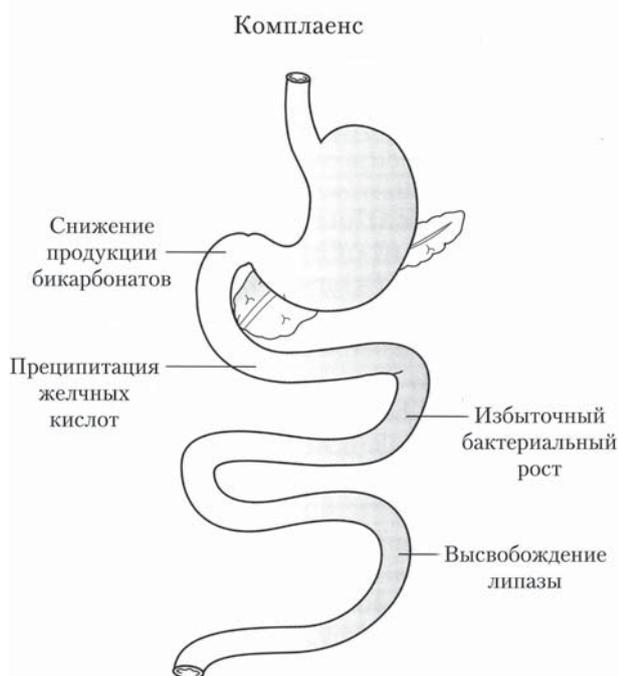


Рис. 3. Причины неполного устранения стеатореи у больных с ВНПЖ при лечении минимикросферическими кислотоустойчивыми ФП [33]

Среднепечочные триглицериды, которые непосредственно всасываются в тонкой кишке без участия панкреатической липазы, могут быть рекомендованы больным со значительной потерей массы тела, так как эти триглицериды обеспечивают получение дополнительных калорий. Их целесообразно назначать также больным со стеатореей и недостаточным ответом на ФП. Однако вопрос о целесообразности применения среднепечочных триглицеридов также остается дискуссионным [55].

Важно помнить, что больные с ВВПЖ могут нуждаться в дополнительном назначении жирорастворимых витаминов, особенно пациенты с алкогольным ХП и стеатореей [35].

Для получения оптимального эффекта ФП необходимо их правильно соотносить с приемом пищи. Учитывая, что экзогенные панкреатические ферменты должны участвовать в гидролизе принятой пищи, а эвакуация ФП из желудка должна происходить параллельно с химусом, для оптимизации гидролиза и абсорбции нутриентов общепринято назначать прием ФП вместе с основными и промежуточными приемами пищи. Значение времени приема ФП при ВВПЖ было изучено в проспективном рандомизированном открытом сравнительном перекрестном исследовании, в которое вошли 24 больных с ХП и мальдигестией жира. Больные были распределены на три группы. Эффективность ФП оказалась выше при их назначении во время еды или сразу после еды по сравнению с приемом ФП непосредственно до еды [35, 36].

Одним из серьезных факторов, препятствующих достижению эффекта заместительной ферментной терапии, является синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) [30, 35]. В патогенезе СИБР при ВВПЖ имеют значение несколько механизмов. У больных изменяются гастроинтестинальная моторика и билиопанкреатическая секреция в межпищеварительный период. У пациентов с ХП нарушена синхронность между межпищеварительной моторикой и панкреатической секрецией. Учитывая, что последняя снижена, подобные нарушения могут способствовать развитию СИБР [35, 64].

При ВВПЖ недорасщепленные нутриенты, поступаая в тонкую кишку, подвергаются гниению и брожению, создавая питательную среду для бактерий в виде недостаточно гидролизованных компонентов химуса. На фоне этих процессов из-за накопления в ДПК газообразных продуктов жизнедеятельности бактерий формируется дуоденальная гипертензия, замедляется эвакуация химуса. Все это происходит на фоне

нарушения местного иммунитета и продукции секреторного IgA [60]. СИБР способствует стимуляции местного иммунитета, проникновению сывороточных Ig в кишечный просвет для обеспечения контакта между антигенами и антителами в месте их проникновения. Повышенная проницаемость кишечной стенки способствует абсорбции недостаточно гидролизованных макромолекул. Это является фоном для формирования гиперчувствительности немедленного типа к пищевым аллергенам [6, 18]. Кроме того, липополисахарид (эндотоксин) — компонент наружной мембраны большинства грамотрицательных бактерий [43].

Продукты бактериального расщепления пищи в кишечнике могут вызвать органические изменения его слизистой оболочки (дистрофия, воспаление), в результате чего может ухудшиться всасывание конечных продуктов расщепления пищевых веществ под влиянием ферментов ПЖ и тонкой кишки, то есть к мальдигестии присоединяется мальабсорбция. Этому также способствуют образующиеся в избытке при бактериальном обсеменении начальных отделов тонкой кишки деконъюгированные желчные кислоты, которые оказывают повреждающее действие на ее слизистую оболочку.

Мы провели исследование для выяснения частоты СИБР у больных ХП с ВВПЖ. Для подтверждения наличия панкреатической недостаточности выполняли фекальный эластазный тест (наборы Schebo (Германия), иммуноферментный анализатор Sanofi (Франция)). Для диагностики СИБР в тонкой кишке до и после лечения проводили водородный дыхательный тест (Микро H₂-анализатор; Микро Медикал Лимитед, Великобритания). Были обследованы 64 больных ХП. Частота СИБР составила 87,1 % [4].

Нами было проведено также другое исследование, в которое вошли 33 больных ХП с ВВПЖ, подтвержденной результатами фекального эластазного теста. Больным выполняли аспирацию содержимого начальных отделов тощей кишки. Были обследованы также 30 практически здоровых лиц. Для изучения микробной флоры в секреторном химусе тощей кишки проводили посев на ряд питательных сред (Эндо, Сауро, бактагар Плоскирева, кровяной и солевой агар) с последующим выделением чистых культур для идентификации и с пересчетом количества микробных тел в 1 мл секреторного химуса.

Уровень IgG, IgA и IgM исследовали автоматизированным методом на биохимическом анализаторе KONE (Финляндия) [22]. Уровень секреторного IgA изучали в дуоденальном содержимом с

помощью антисывороток «Биомед» (Россия) методом радиальной иммунодиффузии [56].

У больных ХП микрофлору в еюнальном содержимом обнаруживали достоверно чаще ($p < 0,001$), чем у здоровых лиц (в $(67,7 \pm 8,2)$ и $(13,3 \pm 6,2)$ % соответственно). Средние показатели количества микроорганизмов в секреторном химусе из тощей кишки у обследованных больных также были статистически значимо ($p < 0,001$) увеличены до $(162,6 \pm 32,1) \cdot 10^3/\text{мл}$ (у здоровых лиц этот показатель составил $(160,0 \pm 21,0)$ в 1 мл). Количество видов микроорганизмов в содержимом тощей кишки отличалось ($p < 0,05$) от такового контрольной группы. Так, при ХП количество видов бактерий достигало $1,03 \pm 0,17$, а у здоровых лиц — $0,14 \pm 0,09$. У здоровых лиц в тонкокишечном содержимом выявляли только один вид микроорганизмов — энтерококки, а у больных ХП один вид микроорганизмов — только в $(45,5 \pm 8,6)$ % случаев. С частотой $(9,1 \pm 5,0)$ % определяли 2 вида, с частотой $(12,1 \pm 5,7)$ % — 3 вида микроорганизмов. Мы проанализировали частоту разных видов бактерий при ХП. В $(39,4 \pm 8,5)$ % случаев это были кишечные палочки, в $(21,2 \pm 7,1)$ % случаев — стафилококки, в том числе в $(6,1 \pm 4,1)$ % случаев — гемолизирующие стафилококки, в $(15,2 \pm 6,2)$ % — энтерококки, в $(3,0 \pm 2,9)$ % — *B. faecalis alcaligenes*, в $(3,0 \pm 2,9)$ % случаев — паракишечные палочки. В $(18,2 \pm 6,7)$ % случаев в тонкокишечном содержимом были выявлены дрожжевые и дрожжеподобные грибы.

У больных ХП был достоверно повышен уровень IgG ($(0,42 \pm 0,04)$ г/л), IgA ($(0,25 \pm 0,04)$ г/л) в тонкокишечном содержимом по сравнению со здоровыми лицами, у которых эти показатели составили соответственно $(0,19 \pm 0,06)$ и $(0,07 \pm 0,01)$ г/л. Достоверного отличия в содержании секреторного IgA в тонкокишечном содержимом у больных ХП и здоровых лиц не выявлено (соответственно $(0,86 \pm 0,04)$ и $(0,68 \pm 0,08)$ г/л; $p > 0,05$).

В том же исследовании с помощью анализа гистологических изменений слизистой оболочки тощей кишки (аспирационная биопсия) было установлено, что у больных ХП развивается вторичный энтерит, который сопровождается умеренными дистрофическими изменениями слизистой оболочки, истончением щеточной каймы, снижением митотического показателя клеток Панета в криптах. Этот энтерит сопровождается изменением ферментативных процессов при мембранном и полостном пищеварении, снижением всасывающей функции тонкой кишки, повышенной десквамацией эпителия, сни-

жением местного иммунитета и развитием СИБР. Эти процессы, безусловно, способствуют снижению эффективности заместительной ферментной терапии [43].

Следовательно, при недостаточной эффективности ФП необходимо осуществлять диагностический поиск в отношении СИБР и при его выявлении проводить деконтаминацию кишечника.

Врачу следует также обратить внимание на возможные диагностические ошибки, когда у больного имеет место синдром мальассимиляции нутриентов, обусловленный не ВНПЖ, а другими заболеваниями (табл. 1, 2). Чаще всего необходимо проводить дифференциальную диагностику с целиакией и лямблиозом.

Сложность лечения мальассимиляции у больных целиакией обусловлена тем, что при этом заболевании формируется дуодено- и энтерогенная панкреатическая недостаточность. Кроме того, возможно развитие ХП и первичной панкреатической недостаточности. Впервые снижение внешней секреции ПЖ при целиакии описал D. A. Dreiling в 1957 г. Частота панкреатической недостаточности при целиакии варьирует, по данным разных авторов, в зависимости от применявшихся ими функциональных тестов. Так, P. T. Regan и соавт. (1980) выявили панкреатическую недостаточность у половины больных целиакией, причем в 10 % случаев эта недостаточность была тяжелой [67]. A. Carroccio и соавт. (1991) обнаружили, что при целиакии в 22,7 % случаев снижена продукция трипсина и/или липазы по результатам секретин-церулеинового теста [25]. А позже те же авторы выявили уменьшение содержания химотрипсина в кале у 37 % больных целиакией [24].

Кроме описанного выше нарушения регуляции внешней секреции ПЖ, при целиакии в развитии панкреатической недостаточности играют роль следующие факторы: трофологическая недостаточность, возможность развития аутоиммунного или другого варианта (алкогольного, идиопатического) панкреатита, увеличение количества D-клеток в слизистой оболочке тонкой кишки (соматостатин подавляет внешнюю секрецию ПЖ), снижение продукции гастринина, панкреатического полипептида [12].

Нарушение регуляции внешней секреции ПЖ при целиакии объясняют еще двумя механизмами. Учитывая, что атрофия слизистой оболочки тонкой кишки является гиперрегенераторной, характеризуется повышением митотической активности в криптах, предполагают увеличение количества не только энтероцитов, но и D-клеток. Причем продукция ими соматостатина по-

Таблиця 1. Патолофізіологія синдромів мальдігестії та мальабсорбції при різних захворюваннях (по П. Я. Григорьеву і Э. П. Яковенко (2001) [3])

Патолофізіологія	Болезні, синдроми
Внутрішньопорошкове травлення	
Сниження продукції панкреатических ферментів	ХП, рак ПЖ, муковисцидоз
Інактивація панкреатических ферментів в кишці	Гастронома, мікробна контамінація тонкої кишки
Швидкий транзит кишечного вмісту; зниження концентрації ферментів в результаті розведення	Постгастрорезекційний синдром, мікробна контамінація тонкої кишки, постхолестатический синдром, хвороба Менетріє
Нарушення змішування ферментів з їжею	Дуодено- і/або гастростаз, інтестинальна псевдообструкція, синдром подразненого кишечника
Нарушення продукції холецистокініну	Стриктурні пошкодження слизової оболонки тонкої кишки
Дефіцит жовчних кислот в тонкому кишечнику	Біліарна обструкція і холестатическі захворювання печінки, мікробна контамінація тонкої кишки
Пристеночне травлення	
Дефіцит дисахаридаз	Лактазна недостаточність (врожденная, приобретенная), хвороба Крона
Атрофія ентероцитів	Хвороба Крона, глютеніова ентеропатія (целиакія). Саркоїдоз. Лімфома. Ентерит
Нарушення відтоку лімфи з кишечника	
Обструкція лімфатических протоків	Лімфома, туберкульоз, карциноїд, лімфангектазія
Сочетанні	Сахарний діабет. Лямбліоз. Гіпертиреоз. Амілоїдоз. ВІС-інфекція

вишається тільки в слизовій оболонці тонкої кишки, що змінює паракринну регуляцію зовнішньої секреції ПЖ. Соматостатин впливає на продукцію секретину і холецистокініну-панкреозиміну дуоденальної слизової оболонки. Цей механізм, наряду з зниженням продукції згаданих інтестинальних гормонів внаслідок атрофії слизової оболонки ДПК, має важливе значення для розвитку панкреатическої недостаточності при целиакії [12, 25]. Через гіперпродукцію соматостатину зменшується рівень гастрину, причому це зниження носить функціональний характер, так як кількість G-кліток в шлунку не зменшується [12].

В цій зв'язі необхідно відзначити, що гастрин і холецистокінін належать до одного сімейства гастроінтестинальних гормонів і мають деякі загальні детермінанти, а рецептори до холецистокініну реагують і на гастрин [9, 49, 69]. Відповідно, при зміні рівня гастрину в крові з великою ймовірністю змінюється також панкреатическа секреція [11]. Крім того, холецистокінінові рецептори реагують на соляну кислоту. Виділяють три типи холецистокінінових рецепторів. ССК-А-

рецептори беруть участь в нутритивній стимуляції вивільнення холецистокініну, тобто стимулюються жирами їжі. ССК-В-рецептори беруть участь в секреції панкреатических ферментів при зрошенні порожнини ДПК розчинами соляної кислоти і деяких амінокислот. ССК-Г-рецептори чутливі до гастрину [9].

Виходячи з впливу гастрину на продукцію холецистокініну, стає зрозумілим, що зниження продукції гастрину при целиакії супроводжується зменшенням холецистокінінової стимуляції ПЖ, що також вносить внесок в розвиток панкреатическої недостаточності.

При целиакії підвищується продукція вазоактивного інтестинального пептиду, що може призвести до порушення мікроциркуляції в тканині ПЖ і зниженню її зовнішньої секреції [12].

Трофологічна недостаточність, характерна для целиакії, супроводжується порушенням функції всіх травних залоз, зокрема ПЖ, зниженням толерантності до компонентів їжі, дестабілізацією клітинних мембран (підвищується ймовірність ОП або обструкції ХП) [12].

Таблиця 2. Дифференціально-діагностическіє признакі нарушеній уровня ассимиляції пицевих веществ (по А. И. Парфенову (2009) [17])

Симптомы/Функциональные тесты/ Инструментальные методы	Нарушение ассимиляции			
	Полостное пищеварение	Мембранное пищеварение	Всасывание	Лимфатическая обструкция
Диарея	Может отсутствовать	Связана с пищевыми интолерантностями	Систематическая, обильная, чаще водянистая	Преобладает кашицеобразный частый стул
Полифекалия	+++	+/-	+++	+++
Стеаторея	+++	+/-	+++	+++
Пищевые интолерантности	-	+++	-	-
Качественные нарушения трофики	+/-	+/-	+++	+/-
Энтеральная экссудация белка, гипопротеинемические отеки	-	-	++	+++ Часто резистентные к терапии
Остеопороз, боли в костях	-	-	+++	-
Снижение уровня железа в сыворотке крови	-	-	++	-
Снижение содержания фолиевой кислоты	-	-	++	-
Снижение содержания витамина В ₁₂	-	-	++	-
Гипохолестеринемия	-	-	+++	+++
Тест с D-ксилозой	Норма	Норма	Снижен	Норма
Тест с ¹³¹ I-триолеином	+++	+/-	+++	+++
Водородный тест с лактозой	Норма	Повышен при гиполактазии	Повышен	Норма
Гистологическая картина слизистой оболочки тонкой кишки	Нормальная	Нормальная	Дистрофия или атрофия	Лимфостаз
Гистохимические исследования ферментов тонкой кишки	Норма	Снижение синтеза ферментов	Снижение синтеза ферментов	Норма

Возможность развития аутоиммунного панкреатита при целиакии подтверждена данными U. Volta и соавт. (1997) [75]. Авторы обнаружили у 26 % больных целиакией антитела по крайней мере к одной из следующих тканей: к щитовидной железе (21 %), к париетальным клеткам слизистой оболочки желудка (11 %), к коре надпочечников (4 %), к островковым клеткам ПЖ (3 %). Кроме того, у 21 % больных целиакия сочетается с аутоиммунными заболеваниями (сахарным диабетом 1 типа, тиреоидитом, аутоиммунным гепатитом и др.).

Хотя клиника ХП при целиакии маскируется сходными проявлениями основного заболевания, у 29 % взрослых и 26 % детей с целиакией

повышен уровень амилазы и/или липазы крови, у 69 % — трипсина крови, у 19 % — эластазы лейкоцитов. Наличие ХП при целиакии способствует развитию тяжелой трофологической недостаточности [23].

При целиакии возможны ошибки — гипердиагностика панкреатита. Это может быть связано с тем, что при целиакии в ряде случаев развивается макроамилаземия, при которой также значительно повышен уровень амилазы в крови [61, 66].

Важно, что в отсутствие ХП панкреатическая недостаточность при целиакии обратима при условии эффективного лечения основного заболевания (аглютенная диета), что объясняется улучшением функционального состояния сли-

зистой оболочки тонкой кишки и увеличением продукции секретина и холецистокинина-панкреозимина. А. Саггосіо и соавт. (1997) выявили снижение уровня фекального химотрипсина у 36,9% больных до лечения, у 26,1% — через 30 дней после начала лечения и у 4,3% больных — через 60 дней [24].

Панкреатическая недостаточность является одной из причин недостаточной эффективности лечения целиакии. Так, Е. Ю. Губская (2008) показала, что по результатам изучения фекальной панкреатической эластазы-1 у больных с целиакией выявляется энтерогенная панкреатическая недостаточность, причем в ряде случаев эта недостаточность достигает тяжелой степени. Автор доказала, что в лечении целиакии целесообразно сочетать аглютеную диету с назначением «Креона 25 000» три раза в сутки [5].

Результаты Е. Ю. Губской подтверждают и другие авторы. Р. Т. Regan и соавт. (1980) также считают, что основная причина недостаточного эффекта аглютенной диеты при целиакии — панкреатическая недостаточность [67]. А. Саггосіо и соавт. (1997) отметили, что больные с исходным низким уровнем фекального химотрипсина хуже набирают вес на аглютенной диете [24]. Те же авторы показали, что чем ниже уровень исходного фекального химотрипсина, тем меньше прирост веса после назначения диеты ($r = -0,56$). Авторы пришли к выводу о том, что низкое содержание химотрипсина в кале до начала аглютенной диеты — предиктор недостаточной эффективности лечения и необходимости назначения «Креона» [24]. Так, если прирост массы тела больных целиакией через 30 дней после начала диеты без назначения «Креона» составил (732 ± 399) г, то при приеме «Креона» — (1131 ± 461) г ($p < 0,006$) [26].

Мы также с помощью фекального эластазного теста диагностировали легкую панкреатическую недостаточность у 15,6%, умеренную — у 3,1%, тяжелую — у 3,1% больных целиакией. В 15,7% случаев аглютенная диета была недостаточно эффективной. Результат лечения у таких больных значительно улучшился при назначении «Креона» в дозе 90 000 — 120 000 ЕД FIP липазы в сутки [42]. Учитывая, что СИБР имеет место у большинства больных целиакией, положительный эффект можно получить от деконтаминации ДПК рифаксимином. Это способствует также улучшению результатов лечения «Креоном».

В просвете тощей кишки у больных целиакией появляется большое количество условно-патогенной и симбионтной микрофлоры и грибов. Бактериальное обсеменение вызывает у

69% больных появление в проксимальном отделе тонкой кишки свободных желчных кислот и уменьшение доли конъюгированных желчных кислот. Преждевременная бактериальная деконъюгация желчных кислот с образованием свободных желчных кислот, обладающих detergentными свойствами, также вносит свой вклад в нарушение ассимиляции жиров, натрия и воды, усугубляя диарею [16].

Энтерогенная панкреатическая недостаточность в сочетании с мальабсорбцией развивается не только при атрофическом дуодените и целиакии, но и при ряде других заболеваний тонкой кишки и после ее обширных резекций. При резекциях тонкой кишки, кроме описанных выше механизмов энтерогенной панкреатической недостаточности, имеют значение уменьшение поверхности абсорбции ферментов ПЖ и асинхронность пассажа химуса, желчных кислот и панкреатических ферментов [55]. При сочетании энтерогенной недостаточности и мальабсорбции, характерном для заболеваний тонкой кишки, развиваются многочисленные симптомы мальассимиляции пищевых веществ, то есть трофологической недостаточности.

Как было сказано выше, синдром мальассимиляции нутриентов развивается также при лямблиозе, причем в этом случае ФП неэффективны, поскольку патогенез этой мальассимиляции не связан с ВППЖ. Лямблии паразитируют преимущественно в начальных отделах тонкой кишки на щеточной каемке микроворсинок, то есть в области, где происходят интенсивные процессы гидролиза пищевых веществ и всасывания нутриентов (рис. 4). На 1 см² слизистой оболочки может паразитировать около 1 млн лямблий. Па-



Рис. 4. Лямблии на щеточной кайме тонкого кишечника

разитирование лямблий в тонкой кишке сопровождается следующими патологическими эффектами [2, 10, 19]:

- повреждением структуры микроворсинок тонкой кишки, воспалением в результате цитопатического действия продуктов жизнедеятельности паразита;
- субатрофией и атрофией слизистой оболочки тонкой кишки, что приводит к мальабсорбции;
- поглощением лямблиями пищевых веществ в зоне кишечного пищеварения с помощью центральной пары жгутиков, что также способствует формированию синдрома мальабсорбции;
- механическим блокированием всасывающей поверхности ворсинок тонкой кишки → мальабсорбция;
- раздражением нервных окончаний стенки кишки, разрушением гликокаликса, что приводит к нарушению моторики тонкой кишки;
- нарушение связывания желчных кислот вызывает нарушение моторики тонкой кишки, кожный зуд, дисфункцию желчевыводящих путей, ПЖ;
- снижение синтеза секреторного IgA приводит к хронизации воспалительных процессов в желудочно-кишечном тракте и формированию СИБР;
- эндогенной интоксикацией;
- вторичным иммунодефицитом;
- аллергизацией.

Следует учитывать, что лямблии способны поражать ПЖ, и тогда возможно формирование ВППЖ.

В последние годы доказано патогенное влияние лямблий на ПЖ. Лямблии могут оказывать прямое панкреотоксическое действие, проникая в паренхиму железы и вызывая развитие псевдотуморозного панкреатита [58]. Так, J. E. Carter и соавт. (2007) [29] описали клинический случай псевдотуморозного панкреатита у мужчины 59 лет, который поступил в клинику с жалобами на боли в животе и снижение массы тела. При обследовании было выявлено опухолевидное образование в головке ПЖ. В связи с подозрением на злокачественную опухоль была проведена тонкоигольная биопсия ПЖ под контролем эндоскопической сонографии. Гистологически атипичные клетки не выявлены, но обнаружены *G. lamblia*. У больных с лямблиозом возможно развитие тяжелых осложненных панкреатитов [76]. Опубликованы наблюдения ассоциации лямблиоза с кальцинозом ПЖ [73].

Еще одно интересное наблюдение опубликовано Т. Miyahara и соавт. (1997) [57]. Авторы диагностировали лямблиоз ПЖ у больного с са-

харным диабетом. Интересно, что при цитологическом исследовании лямблии были выявлены только в ткани ПЖ, но отсутствовали в желчном пузыре. При эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии обнаружены множественные мелкие кисты ПЖ, а секретин-церулеиновый тест позволил диагностировать панкреатическую недостаточность. После лечения метронидазолом функция ПЖ значительно улучшилась.

Развитие ВППЖ при лямблиозе описано и в других исследованиях по результатам прямых и непрямых тестов оценки внешнесекреторной функции ПЖ [1, 13, 27, 31, 41, 62]. Показана возможность значительного снижения продукции протео-, амило- и липолитических ферментов ПЖ, причем после излечения от лямблиоза внешняя панкреатическая секреция нормализовалась. Лямблии способны снижать активность трипсина *in vitro*. В частности, при инкубации живых лямблий с трипсином активность фермента снижалась, тогда как при инкубации инaktivированных лямблий или трихомонад с трипсином его инактивации не происходило [70]. Имеются данные о том, что лямблии снижают активность панкреатической липазы [47]. Механизмы влияния лямблий на панкреатическую секрецию не до конца ясны и требуют дальнейшего изучения. Однако уже сейчас понятно, что лямблии способны поражать ПЖ непосредственно через развитие билиарной и дуоденальной патологии. Они способствуют снижению внешнесекреторной функции ПЖ, а также уменьшают эффективность заместительной ферментной терапии при ХП [33].

Интерес представляют клинические наблюдения М. Furukawa и соавт. (2009) и А. Kurita и соавт. (2009) [40, 50]. Описаны случаи ассоциации рака ПЖ с лямблиозом. Эти случаи еще раз заставляют задуматься, таким ли уж безобидным заболеванием является лямблиоз. Вероятно, своевременная диагностика и лечение имеют принципиальное значение.

Итогом анализа причин недостаточной эффективности ФП стал алгоритм заместительной ферментной терапии у больных с ВППЖ, разработанный проф. J. E. Domínguez-Muñoz (2011) [35] (рис. 5).

При выраженной диарее дополнение ФП лоперамидом может способствовать уменьшению стеатореи [33].

Ранние симптомы ВППЖ — метеоризм и флатуленция, которые могут существенно влиять на качество жизни [44]. Таким больным показаны пеногасители, например, симетикон. Их следует

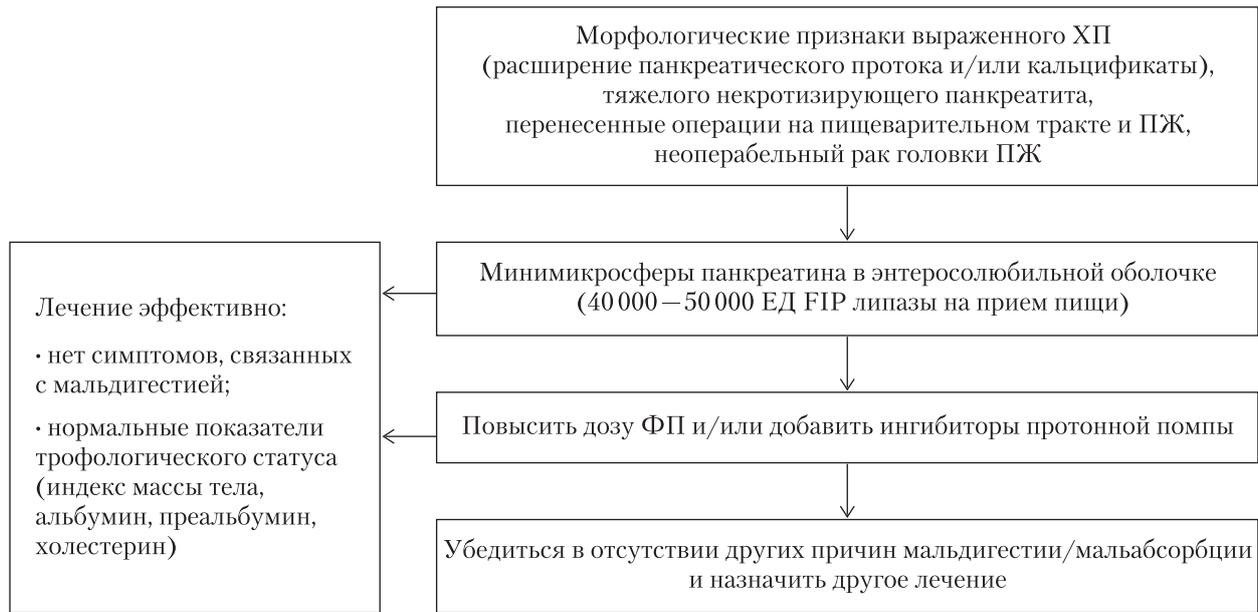


Рис. 5. Рекомендации по проведению ферментной заместительной терапии у больных с ВПЖ (по J. E. Domínguez-Muñoz (2011) [35])

назначать параллельно с ФП. Показано, что такая комбинация способствует уменьшению как субъективных, так и объективных симптомов ВПЖ [21, 55]. Дело в том, что газ, смешиваясь с жидким кишечным содержимым, образует пену. Она покрывает стенку кишки и химус, тем самым затрудняя доступ ферментов к субстрату, и нарушает абсорбцию ферментов на кишечных ворсинках.

Мы разобрали причины недостаточной эффективности ФП, связанные с пациентом и врачом. А как же третий «фигурант» — ПЖ? «ПЖ — королева пищеварения», — по образному выражению

Г. Ф. Коротько, поэтому не она, а мы должны внимать ее прихотям и приспосабливаться к патофизиологической ситуации, формирующейся при ВПЖ, хотя именно болезни ПЖ — основные виновники ее функциональной недостаточности. Но это уже другой аспект панкреатологии.

В заключение приведем мудрую мысль русского терапевта М. В. Черноуцко: «На одну ошибку от незнания приходится девять ошибок от невнимания». На основании информации, представленной в статье, мы можем устранить ошибки от незнания. Теперь только от нас зависит не допустить ошибки от невнимания.

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте журнала.

Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич

Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького

Хто винен у тому, що ферментні препарати не завжди достатньо ефективні: лікар, пацієнт чи підшлункова залоза?

Проаналізовано клінічні ситуації, коли ферментна замісна терапія зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози є неефективною. Наведено причини, пов'язані з пацієнтом (порушення комплаєнсу), а також із лікарськими помилками (недостатні дози і тривалість прийому ферментних препаратів). Особливу увагу приділено необхідності проведення диференційної діагностики з целиакією і лямбліозом. Вказано на доцільність деконтамінації кишечника.

Ключові слова: ферментні препарати, адекватні дози, мінімікросфери, тривалість прийому, причини неефективності.

N. B. Gubergrits, G. M. Lukashevich
Donetsk National Medical University of Maxim Gorky

Who is to be blamed for the fact that enzymatic drugs are not always effective enough: the doctor, the patient or the pancreas?

The article presents analysis of the clinical cases, when enzyme replacement therapy of exocrine pancreatic insufficiency appears to be ineffective. The causes associated with a patient (violation of the compliance), as well as medical errors (insufficient doses and duration of enzymatic preparations' intake) have been identified. Specific attention is paid to the necessity of the differential diagnostics for celiac disease and giardiasis. The advisability of intestine decontamination has been emphasized.

Key words: enzymatic drugs, adequate doses, minimicrospheres, duration of intake, causes of inefficiency. □

Контактна інформація

Губерґріц Наталя Борисівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини ім. проф. О.Я. Губерґріца
83003, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16
Тел. (62) 297-00-28

Стаття надійшла до редакції 1 серпня 2014 р.