

# Коррекция синдрома мальабсорбции

Михайлова Е. И.

ГГМУ,  
Гомель

Синдром мальабсорбции – это симптомокомплекс, обусловленный нарушением переваривания (мальдигестия) и собственно всасывания (мальабсорбция) в тонкой кишке одного или нескольких питательных веществ, проявляющийся хронической диареей и приводящий к расстройствам питания и тяжелым метаболическим сдвигам. Полостное пищеварение происходит в просвете тонкой кишки и в основном осуществляется панкреатическими ферментами, поэтому ключевая роль в развитии мальдигестии принадлежит не только снижению продукции ферментов поджелудочной железы, но и их инактивации, разведению концентрации в просвете кишки, быстрому транзиту кишечного содержимого, нарушению смешивания ферментов с химусом. Недостаточность панкреатических ферментов может быть обусловлена также нарушением регуляции функции поджелудочной железы, например, обусловленной снижением продукции панкреозимина и секретина [1, 2, 3, 4]. В связи с этим выделяют первичную и вторичную внешнесекреторную недостаточность ПЖ [3, 5, 6, 7, 8]. Первичная панкреатическая недостаточность обусловлена патологией самой поджелудочной железы, которая приводит к уменьшению массы ее функционирующей экзокринной паренхимы в результате фиброза, неоплазии или нарушению оттока панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку вследствие блока выводных протоков поджелудочной железы конкрементом, опухолью, густым и вязким секретом. Причинами первичной панкреатической недостаточности являются хрони-

ческий панкреатит, опухоли поджелудочной железы, приводящие к уменьшению объема функционирующей активной паренхимы, состояния после ее резекции, обструкция протоков поджелудочной железы (например, опухолью), муковисцидоз, липоматоз поджелудочной железы взрослых (при ожирении), генетически обусловленный изолированный ферментный дефицит, врожденная гипоплазия поджелудочной железы (синдромы Швахмана, Иогансона–Близзарда) или ее атрофия (синдром Кларка–Хэдвилда) [9]. При вторичной панкреатической недостаточности поджелудочная железа не утрачивает способности продуцировать ферменты и продуцирует их в достаточном количестве, однако они не активируются или инактивируются в кишечнике. Выделяют гастрогенную, энтерогенную, гепатогенную и сосудистую вторичную панкреатическую недостаточность [7, 10, 11]. В основе гастрогенной недостаточности лежит недостаточная секретинная стимуляция поджелудочной железы при гипоацидных состояниях и после резекции желудка, которая приводит к истощению поджелудочной железы после непродолжительного периода ее компенсаторной гиперфункции. Энтерогенная недостаточность развивается при тяжелых заболеваниях кишечника (целиакии, язвенном колите, болезни Крона и др.) и обусловлена в основном бактериальной контаминацией, которая нарушает всасывание и изменяет pH в просвете кишки, что препятствует реализации действия панкреатических ферментов [7, 10, 11]. При гепатогенной (холестеро-генной) недостаточности происходит нару-

шение эмульгирования жиров и активации липазы поджелудочной железы из-за дефицита желчных кислот и асинхронизма поступления в двенадцатиперстную кишку желчи и панкреатического сока [11] вследствие хронических гепатитов и циррозов печени, чаще с холестатическим синдромом, желчно-каменной болезни, постхолецистэктомического синдрома, функциональных билиарных расстройств. Сосудистая недостаточность обусловлена нарушением микроциркуляции в стенке кишки, например, при хронических сосудистых поражениях кишечника [12]. Вторичная панкреатическая недостаточность может развиваться как на фоне сохраненной экзокринной функции поджелудочной железы, так и на фоне первичной внешнесекреторной недостаточности, значительно усугубляя ее проявления.

Для компенсации синдрома мальабсорбции используются ферментные препараты (ФП), которые можно разделить в основном на две группы: панкреатические ферменты с присутствием и отсутствием в них компонентов желчи. Препараты, содержащие в своем составе компоненты желчи, не рекомендуется применять у больных гастродуоденальными язвами, неспецифическим язвенным колитом, болезнью Крона, хроническими гепатитами и циррозом печени. Следует помнить, что желчные кислоты способны повышать панкреатическую секрецию, увеличивая давление в панкреатических протоках. Наиболее эффективными средствами, нормализующими пищеварение при синдроме мальабсорбции, являются препараты панкреатина, имеющие широкий спектр пищеварительной активности и способствующие купированию таких клинических признаков, как абдоминальная боль, тошнота, урчание в животе, метеоризм, стеато-, креато- и амилорея [5, 13, 14, 15]. Если для заместительной терапии необходимы препараты с достаточным содержанием липазы, то для купирования болевого синдрома при хроническом панкреатите необходимы средства, включающие достаточное количество протеаз, которые разрушая секретирующиеся в просвете двенадцатиперстной кишки регуляторные белки – рилизинг пептиды секретина и холецистокинина [14, 16], снижают продукцию и высвобождение соответствующих гор-

монов, а следовательно, по механизму обратной связи тормозят секреторную функцию поджелудочной железы, снижают давление в протоках и паренхиме органа, уменьшают его ишемию, напряжение капсулы, в результате чего подавляется болевой синдром [1, 5, 17, 18]. При проведении заместительной терапии главное значение имеет липазная активность препарата – фермента, вырабатываемого исключительно поджелудочной железой. Главное значение при подборе препарата для заместительной терапии является его липазная активность. Это связано с тем, что при панкреатической недостаточности продукция и секреция липазы страдают раньше, чем амилазы и протеаз; липаза быстрее и значительно инактивируется при закислении содержимого двенадцатиперстной кишки из-за снижения продукции панкреатических бикарбонатов; гидролиз липазы при её пассаже по кишке происходит раньше, чем амилазы и протеаз; при снижении pH в двенадцатиперстной кишке происходит преципитация желчных кислот, что усугубляет нарушение всасывания жира; экстрапанкреатические источники липазы (например, слюнная и желудочная) не могут компенсировать снижения активности панкреатической липазы [14]. Основным фактором инактивации панкреатических ферментов является кислая среда желудка, при прохождении которой теряется более 80 % активности липазы и более половины активности трипсина. Активность амилазы страдает меньше [1, 5, 6, 13, 17]. Более значительную инактивацию липазы объясняют действием панкреатического и кишечного соков. Кроме того, снижение активности липазы происходит при высоком содержании в лекарственном препарате протеаз [3]. Снижение pH вследствие микробной контаминации тонкой кишки, значительное уменьшение выработки панкреатических бикарбонатов, закисление содержимого двенадцатиперстной кишки способствуют инактивации ферментов на уровне тонкой кишки [1, 5, 6]. В этой же ситуации происходит осаждение желчных кислот, оказывающих защитное действие в отношении липазы и трипсина [1, 5, 6, 19]. Преципитация солей желчных кислот приводит к нарушению эмульгации жиров, уменьшению мицелл желчных и жирных кислот со снижением

их всасывания [4, 13]. Сохранности ферментов, входящих в состав ФП, и прежде всего, – липазы [5, 20, 21] способствуют кислотоустойчивая оболочка лекарственных средств, параллельное назначение антисекреторных средств (блокаторов протонной помпы, H<sub>2</sub>-блокаторов, алюминийсодержащих антацидов); ферменты микробного, растительного и фунгального происхождения; увеличение соотношения липаза/протеаза; соотношение колипаза/липаза не менее 1, ингибирование химотрипсина. Наиболее эффективным из них, безусловно, является кислотоустойчивая оболочка. Ферменты не животного, а микробного, растительного и фунгального происхождения имеют более широкую субстратную специфичность, устойчивость к ингибиторам ферментов поджелудочной железы и стабильность в кислой среде. Вместе с тем ФП, содержащие растительные ферменты, менее активны, чем имеющие в своей основе животный панкреатин [3, 22, 23].

В связи с вышеизложенным, безусловно, представляет интерес препарат Мезим® форте 10 000, который содержит сбалансированный ферментный комплекс с оптимальным включением липазы, протеаз и амилазы (10 000/375/7500 ЕД), сохранность которых от инактивации в желудке обеспечивает энтеросолюбильная оболочка.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

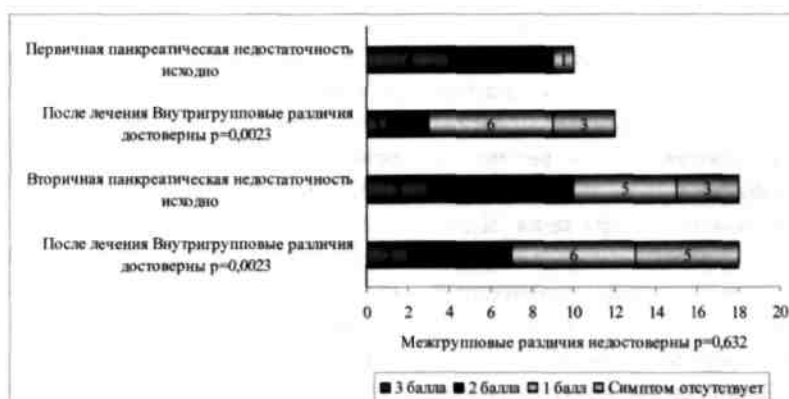
Целью нашего исследования явилось изучение клинической эффективности и безопасности применения препарата Мезим® форте 10 000 (фармацевтическая компания «Берлин-Хеми АГ / Менарини») для коррекции ферментативной недостаточности у пациентов с синдромом мальабсорбции.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

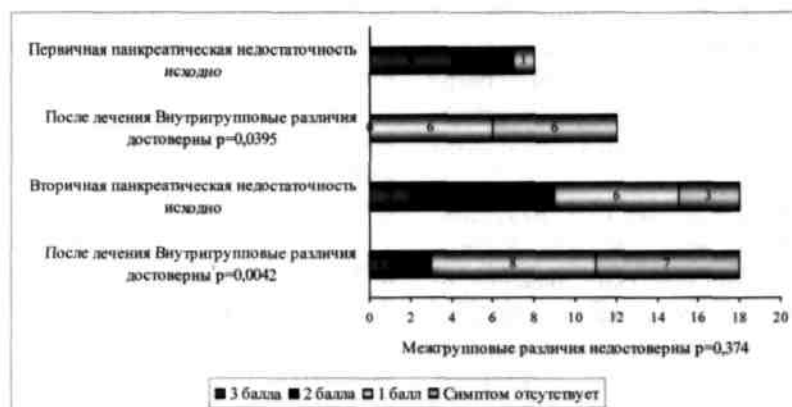
Включенные в исследование 30 пациентов (18 мужчин и 12 женщин) с синдромом мальабсорбции были разделены на 2 группы: 1-я группа (12 человек), включающая пациентов с первичной панкреатической недостаточностью на фоне хронического панкреатита с наличием болевого синдрома и/или внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, а также после перенесенной

панкреатодуоденальной резекции; 2-я группа (18 человек), состоящая из пациентов с вторичной панкреатической недостаточностью вследствие хронического гепатита, цирроза печени, неспецифического язвенного колита, синдрома короткой кишки, дисахаридазной недостаточности. Средний возраст больных составил (58,2±4,04) года. Верификация выставляемых диагнозов производилась согласно требованиям. Эффективность препарата изучали на основании субъективной оценки изменений на фоне лечения выраженности основных симптомов нарушения пищеварения (боль в животе, метеоризм, расстройство стула), потребности в диете с ограничением жиров и экстрактивных веществ, динамики данных физикального обследования (болезненность живота и вздутие кишечника, определяемые пальпаторно), а также стеато- и креатореи по данным копрограммы. Пациенты и курирующий врач оценивали выраженность симптомов в баллах до и после лечения: 0 баллов – симптом отсутствует, 1 балл – симптом слабый, 2 балла – средней силы, 3 балла – симптом выраженный. В процессе исследования у больных регистрировали и в баллах от 1 до 3 оценивали нежелательные эффекты терапии: 1 балл – побочный эффект отсутствует, 2 балла – незначителен и не влечет за собой отмену препарата, 3 балла – побочный эффект требует отмены препарата. Критериями объективной оценки эффективности лечения считали: исчезновение и нивелирование до 1 балла симптомов нарушения пищеварения у 75 % и более пациентов выборки; исчезновение или уменьшение до незначительной стеато- и креатореи по данным копрограммы у такого же количества пациентов; уменьшение до 1 балла потребности в диете с ограничением жиров и экстрактивных веществ у 75 % и более пациентов выборки; признание лечения не менее чем эффективным таким же количеством пациентов. Больные принимали Мезим® форте 10 000 во время еды по 1–2 таблетке 3–4 раза в день. Курс лечения составлял 14 дней.

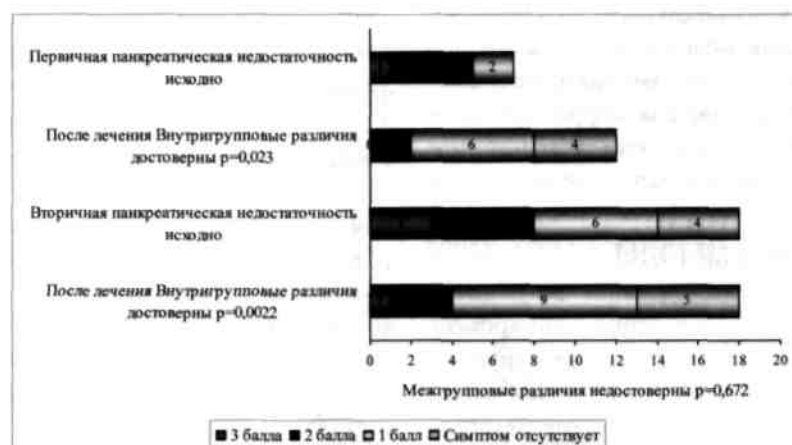
Статическая обработка данных проведена с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6 фирмы StatSoft Inc. (США). Для сравнения двух связанных выборок по каче-



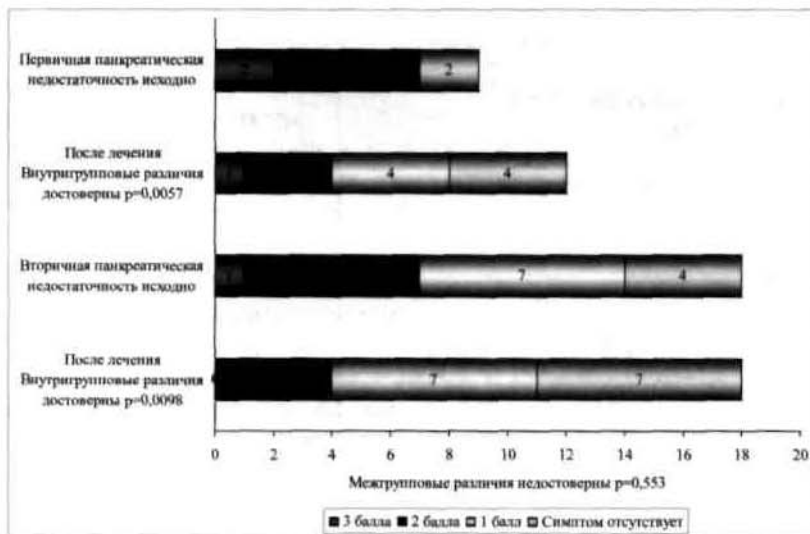
**Рисунок 1**  
Динамика выраженности симптома вздутия живота на фоне лечения (оценка пациентами, абсолютное число больных)



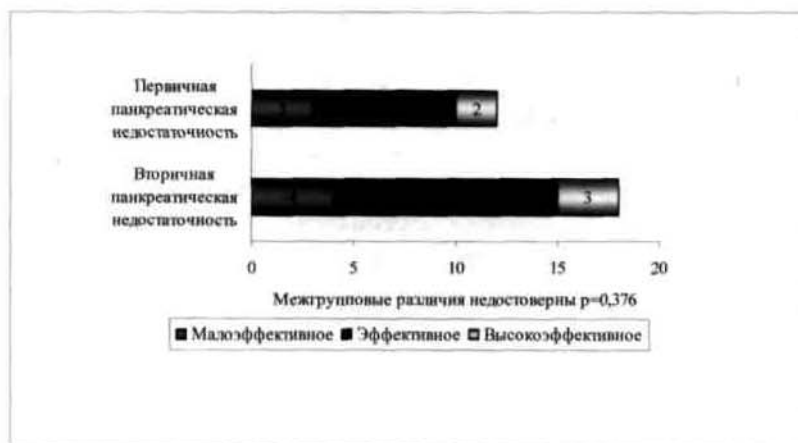
**Рисунок 2**  
Динамика выраженности симптома нарушения стула на фоне лечения (оценка пациентами, абсолютное число больных)



**Рисунок 3**  
Оценка пациентами потребности в диете на фоне лечения (абсолютное число больных)



**Рисунок 4**  
Оценка выраженности стеато- и креатореи на фоне лечения (абсолютное число больных)



**Рисунок 5**  
Оценка эффективности лечения (оценка пациентами, абсолютное число больных)

ственному признаку использовался критерий Вилкоксона для парных сравнений. Для оценки значимости различий частоты наблюдений в независимых выборках по качественному признаку использовался тест Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при уровне  $p < 0,05$ .

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате лечения у всех больных улучшилось самочувствие, достоверно уменьшилась выраженность основных симптомов

диспепсии: вздутия живота, нарушения стула, потребности в диете (рис. 1, 2, 3, 4).

В это же время достоверных различий между группами пациентов с первичной и вторичной панкреатической недостаточностью при этом не обнаружено. Кроме того, обе группы пациентов в целом определяли терапию как эффективную или высокоэффективную (рис. 5).

При объективной оценке эффективности терапии препаратом Мезим® форте 10 000, оказалось, что практически по всем выбран-

Таблица 1

Объективная оценка эффективности лечения (процент от общего числа больных)

Критерий эффективности (≥75 % от n)	Первичная панкреатическая недостаточность	Вторичная панкреатическая недостаточность
Исчезновение/уменьшение признаков нарушения пищеварения:		
• метеоризм,	75,0 %	61,1 %
• нарушение стула,	100 %	83,3 %
• абдоминальная боль.	91,6 %	83,3 %
Исчезновение/уменьшение стеато- и креатореи.	66,6 %	77,8 %
Исчезновение/уменьшение потребности в диете.	83,3 %	77,8 %
Признание лечения эффективным.	75,0 %	77,8 %

Примечание. Межгрупповые различия недостоверны;  $p=0,745$ .

ным критериям терапия была эффективной. Межгрупповых различий в этом случае, как и предыдущем, выявлено не было (таблица 1).

Все больные хорошо переносили Мезим\* форте 10 000. Побочного действия и непереносимости препарата не наблюдалось.

## ■ ВЫВОДЫ

Мезим\* форте 10 000, являясь хорошо сбалансированным ферментным комплексом,

покрытым кислотоустойчивой оболочкой, обладает высокой дигестивной потенцией, позволяет эффективно и безопасно компенсировать, уменьшать или полностью нивелировать симптомы кишечной диспепсии, обусловленные синдромом мальабсорбции.

Терапия препаратом Мезим\* форте 10 000 позволяет улучшить качество жизни пациентов с комплексными нарушениями пищеварения при панкреатической недостаточности, уменьшая потребность пациента в соблюдении низкокалорийной диеты.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев, П. Я. Рекомендации к назначению ферментных препаратов при синдроме нарушенного пищеварения и всасывания / П. Я. Григорьев, Э. П. Яковенко // Леч. врач. – 2001. – № 5–6. – С. 48–52.
2. Охлобыстин, А. В. Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии / А. В. Охлобыстин // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2001. – № 2. – С. 34–39.
3. Охлобыстин, А. В. Применение пищеварительных ферментов в гастроэнтерологической практике / А. В. Охлобыстин, Н. Баярмаа // Рус. мед. журн. – 2001. – Т. 9, № 13–14. – С. 598–601.
4. Яковенко, Э. П. Ферментные препараты в клинической практике / Э. П. Яковенко // Клин. фармакол. и тер. – 1998. – № 1. – С. 17–20.



5. Губергриц, Н. Б. Лечение панкреатитов. Ферментные препараты в гастроэнтерологии / Н. Б. Губергриц. – М.: Медпрактика-М, 2003. – 100 с.
6. Губергриц, Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христинич. – Донецк: Лебедь, 2000. – 416 с.
7. Петухов, В. А. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при желчнокаменной болезни: этиопатогенез, диагностика и принципы лечения / В. А. Петухов, П. Ю. Туркин // Рус. мед. журн. – 2002. – Т. 10, № 4. – С. 167–171.
8. Савельев, В. С. Хронический постнекротический панкреатит / В. С. Савельев [и др.]; под ред. В.С. Савельева. – М., 1999. – 27 с.
9. Маев, И. В. Клинико-фармакологический анализ эффективности лечения панкреатической недостаточности с помощью заместительной ферментной терапии / И. В. Маев // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2005. – Т. 15, № 4. – С. 65–73.
10. Петухов, В.А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения / В.А. Петухов. – М.: ВЕДИ, 2003. – 128 с.
11. Фадеенко, Г. Д. Синдром метеоризма. Как его лечить? / Г. Д. Фадеенко // Doctor. – 2002. – № 2. – С. 46–48.
12. Malfertheiner, P. Effect of Exogenous Pancreatic Enzymes on Gastrointestinal and Pancreatic Hormone Release and Gastrointestinal Motility / P. Malfertheiner, J. E. Dominguez-Muoz // Digestion. – 1993. – Vol. 54, suppl. 2. – P. 15–20.
13. Беляев, О. В. Энзимотерапия недостаточности пищеварения / О. В. Беляев // Хим.-фарм. журн. – 1997. – № 6. – С. 3–7.
14. Buchler, M. W. Chronic Pancreatitis: Novel Concepts in Biology and Therapy / M. W. Buchler [et al.]; ed. M. W. Buchler, H. Friess, W. P. Malfertheiner. – Berlin; Wien: Wissenschafts-Verlag; A Blackwell Publishing Company, 2002. – 614 p.
15. Gullo, L. Indication for Pancreatic Enzyme Treatment in Non-Pancreatic Digestive Diseases / L. Gullo // Digestion. – 1993. – Vol. 54, suppl. 2. – P. 43–47.
16. Ивашкин, В. Т. Эффективность микрокапсулированных ферментов, покрытых энтеросолюбивой оболочкой при хроническом панкреатите / В. Т. Ивашкин, А. В. Охлобыстин, Н. Баярмаа // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2001. – № 5. – С. 15–19.
17. Ивашкин, В. Т. Лечение хронического панкреатита / В. Т. Ивашкин, Г. А. Минасян // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1996. – Т. 6, № 4. – С. 10–17.
18. Лопаткина, Т. Н. Диагностика и консервативное лечение хронического панкреатита / Т. Н. Лопаткина, В. Г. Авдеев // Клин. фармакол. и тер. – 2003. – № 1. – С. 13–17.
19. Быков, В. А. Ферментные препараты, применяемые при недостаточности процессов пищеварения / В. А. Быков [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2000. – Т. 34, № 3. – С. 3–7.
20. Rudmann, M. A. Creon / M. A. Rudmann [et al.]; ed. M. A. Rudmann. – Hannover (Germany): Solvay Pharmaceuticals GmbH, 2000. – 84 p.
21. Layer, P. Fate of Pancreatic Enzymes in the Human Intestinal Lumen in Health and Pancreatic Insufficiency / P. Layer, G. Gruger // Digestion. – 1993. – Vol. 54, suppl. 2. – P. 10–14.
22. Охлобыстин, А. В. Лечение хронического панкреатита / А.В. Охлобыстин // Клин. фармакол. и тер. – 1999. – № 5. – С. 55–59.
23. Охлобыстин, А. В. Современные возможности терапии хронического панкреатита / А. В. Охлобыстин, Э. Р. Буклис // Леч. врач. – 2003. – № 5. – С. 32–36.