

СИНДРОМ НАРУШЕННОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ

(К 50-ЛЕТИЮ ОТКРЫТИЯ А. М. УГОЛЕВЫМ МЕМБРАННОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ)

Парфенов А. И.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

РЕЗЮМЕ

Изложены определение, классификация и патофизиология нарушений кишечного пищеварения. При описании симптомов мальдигестии описаны клинические особенности нарушений полостного пищеварения и мембранного пищеварения. Приведены клинко-лабораторные методы дифференциальной диагностики мальдигестии и мальабсорбции. Изложены особенности лечения больных с панкреатогенной, гепатогенной и гастрогенной мальдигестией.

Ключевые слова: лекция, мальдигестия, классификация, патофизиология, полостное пищеварение, мембранное пищеварение, всасывание, диагноз, лечение.

SUMMARY

Definition, classification and pathophysiology infringements of intestinal digestion are stated. At the description of maldigestion symptoms clinical features of infringements полостного digestion and membranous digestion are described. Cliniko-laboratory methods of differential diagnostics maldigestion and malabsorption are resulted. Features of treatment of patients with pancreatogenous, hepatogenous and gastrogenic maldigestion are stated.

Keywords: lecture, maldigestion, classification, pathophysiology, abdominal digestion, membranous digestion, imbibition, the diagnosis, treatment.



Александр Михайлович Уголев (1926–1991)

В 1959 г. на съезде физиологов СССР и в 1960 г. в «Бюлетене экспериментальной биологии и медицины» А. М. Уголев, будучи руководителем лаборатории питания Института физиологии им. И. П. Павлова АН СССР, сообщил о существовании пристеночного (контактного) пищеварения, открытого им в 1958 г. Автор сделал эпохальное научное открытие: он обнаружил не известное ранее явление — многократное увеличение скорости гидролиза олигомеров до элементов, пригодных к всасыванию, ферментами, располагающимися на внешней стороне апикальной мембраны энтероцитов. После классических трудов И. П. Павлова по полостному пищеварению (Нобелевская премия 1904 г.) и работ И. И. Мечникова по внутриклеточному пищеварению (Нобелевская премия 1908 г.) открытие академика А. М. Уголева отнесено к наиболее крупному вкладу в учение о пищеварении и утвердило его как ученого мирового значения. Пристеночное пищеварение, названное позднее автором мембранным, принципиально отличается от полостного расщепления полимеров строго направленным (а не хаотичным) располо-

Таблица 1

КЛАССИФИКАЦИЯ СИНДРОМА НАРУШЕННОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ

1. Недостаточность полостного пищеварения.
 - 1.1. Панкреатогенная недостаточность пищеварения.
 - 1.1.1. Хронический панкреатит.
 - 1.1.2. Субтотальная или тотальная панкреатэктомия.
 - 1.1.3. Рак поджелудочной железы.
 - 1.1.4. Свищи поджелудочной железы.
 - 1.1.5. Муковисцидоз.
 - 1.1.6. Квашиоркор.
 - 1.1.7. Снижение активности энтерокиназы.
 - 1.1.7.1. Синдром Золлингера — Эллисона.
 - 1.1.7.2. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, дуоденит.
 - 1.1.8. Дефицит панкреозимина и секретина.
 - 1.2. Дефицит желчных кислот.
 - 1.2.1. Врожденный.
 - 1.2.2. Механическая желтуха.
 - 1.2.3. Первичный билиарный цирроз.
 - 1.2.4. Тяжелые поражения паренхимы печени.
 - 1.2.5. Желчнопузырно-толстокишечный свищ.
 - 1.2.6. Нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот.
 - 1.3. Гастрогенная недостаточность пищеварения.
 - 1.3.1. Резекция желудка, гастрэктомия.
 - 1.3.2. Ваготомия и дренирующие операции.
 - 1.3.3. Атрофический гастрит.
2. Недостаточность мембранного пищеварения.
 - 2.1. Нарушение адсорбции панкреатических ферментов.
 - 2.1.2. Энтеропатии с нарушением структуры и ультраструктуры тонкой кишки.
 - 2.2. Дефицит кишечных ферментов.
 - 2.2.1. Дисахаридазная недостаточность.
 - 2.2.2. Пептидазная недостаточность.

жением активных энзимных центров. В отличие от внутриклеточного мембранный гидролиз имеет неоспоримые преимущества, так как скорость его не лимитирована фаго- и пиноцитозом и сопряжена с транспортными системами мембраны. Трехэтапная последовательная триада: полостное пищеварение — мембранное пищеварение — всасывание утвердилось в качестве основы современной теории пищеварения, сформулированной академиком А. М. Уголевым.

Синдром нарушенного пищеварения (мальдигестия) — комплекс кишечных симптомов, причиной которых является недостаточное переваривание пищевых веществ. Он в той или иной степени свойствен всем болезням, при которых снижается поступление пищеварительных ферментов и желчных кислот в просвет тонкой кишки.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В табл. 1 представлена классификация мальдигестии в зависимости от уровня ферментативной недостаточности. Нарушение пищеварения может происходить на уровне полостного и мембранного гидролиза пищевых веществ. Причиной недостаточности полостного пищеварения являются болезни желудка (гастрогенная мальдигестия), поджелудочной железы (панкреатогенная мальдигестия) и гепатобилиарной системы (хологенная мальдигестия).

Мембранное пищеварение нарушается при заболеваниях тонкой кишки. Вследствие дистрофии и атрофии ее слизистой оболочки снижается синтез собственно кишечных ферментов и уменьшается способность мембраны энтероцитов адсорбировать полостные ферменты.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

В табл. 2 указаны основные ферменты, обеспечивающие пищеварение. В полостном пищеварении участвуют ферменты желудка и поджелудочной железы. Мембранный гидролиз белков, жиров и углеводов осуществляют специализированные ферменты тонкой кишки, расщепляющие олиго- и димеры. Начальные этапы мембранного пищеварения обеспечивают и ферменты поджелудочной железы, адсорбированные на внешней стороне апикальной мембраны энтероцитов (рис. 1).

Наиболее тяжелые нарушения полостного пищеварения наблюдаются при заболеваниях поджелудочной железы с внешнесекреторной недостаточностью. Панкреатогенная мальдигестия развивается в результате уменьшения функционирующей ткани поджелудочной железы, то есть у больных хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы.

Внешнесекреторная функция поджелудочной железы изменяется также при нарушении ее регуляции. Так, при заболеваниях тонкой кишки, сопровождающихся ее атрофией, снижается синтез панкреозимина, секретина и энтерокиназы слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки. При смещении pH в просвете тонкой кишки в кислую сторону наступает инактивация энтерокиназы и панкреатических ферментов. Следовательно, у больных целиакией и кислотозависимыми заболеваниями также возможны нарушения пищеварения.

Хологенная мальдигестия развивается в результате уменьшения пула желчных кислот, необходимых для эмульгирования жиров и активации липазы. Концентрация желчных кислот в полости кишечника снижается у больных циррозом печени,

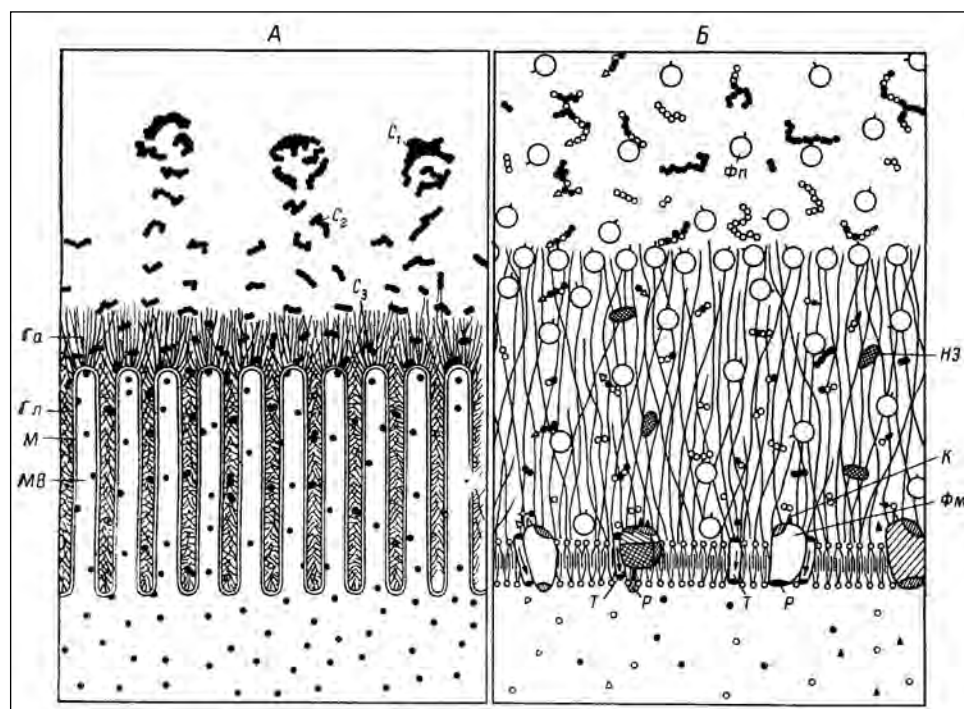


Рис. 1. Схема взаимодействия между полостным и мембранным пищеварением [по А. М. Уголеву]
 А — последовательная деполимеризация пищевых субстратов в полости и на поверхности тонкой кишки; Б — фрагмент липопротеидной мембраны с адсорбированными и собственно кишечными ферментами; М — мембрана; МВ — микроворсинки; Га — апикальный гликокаликс; Гл — латеральный гликокаликс; С1 — С3 — субстраты; Фп — панкреатические ферменты; Фм — мембранные ферменты; Т — транспортная система мембраны; Р — регуляторные центры ферментов; К — каталитические центры ферментов; НЭ — неэнзиматические факторы.

Таблица 2

ФЕРМЕНТЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ПИЩЕВАРЕНИИ			
Фермент	Место синтеза	Место действия	Этап пищеварения
Пепсин	Желудок	Желудок	Полостной
Гастрин			
Химозин			
α-амилаза	Поджелудочная железа	Полость кишки, гликокаликс	Полостной Мембранный
Трипсин			
Химотрипсин			
Эластаза			
Карбоксипептидаза А			
Карбоксипептидаза В			
Липаза	Тонкая кишка	Апикальная мембрана энтероцита	Мембранный
γ-амилаза			
Изомальтаза			
Мальтаза			
Сахараза			
Лактаза			
Трегалаза			
Щелочная фосфатаза			
Аминопептидаза М			
Дипептидазы		Апикальная мембрана энтероцита, цитозоль	Мембранный Внутриклеточный
Моноглицеридлипаза		Апикальная мембрана энтероцита	Мембранный

механической желтухой и после резекции подвздошной кишки, где всасываются свыше 90% желчных кислот.

Пул желчных кислот в просвете тонкой кишки снижается и у больных с избыточным бактериальным ростом в ее верхних отделах. Микрофлора деконъюгирует первичные желчные кислоты, и количество их в полости тонкой кишки уменьшается.

Гастрогенная мальдигестия возникает при ахилических гастритах, после резекции желудка и гастрэктомии. Считается, что пепсины желудка переваривают сарколемму мышечных волокон, открывая таким образом доступ трипсину к саркоплазме. Поэтому при недостаточности желудочных ферментов в кале появляются непереваренные мышечные волокна — свидетели нарушения ассимиляции животного белка. Дезорганизации пищеварения способствует и дефицит соляной кислоты, в число многочисленных функций которой входит регуляция продукции гастрина, энтерогастрона, холецистокинина и панкреозимина.

Нарушение кишечного пищеварения ведет к снижению скорости утилизации химуса в тонкой кишке, что способствует избыточному росту микробной флоры в ее просвете. При бактериальном обсеменении тонкой кишки, как уже указывалось, происходит преждевременная деконъюгация первичных желчных кислот. Образующиеся при этом вторичные желчные кислоты и их соли вызывают диарею и в большом количестве теряются с калом. Бактериальные токсины, протеазы, другие метаболиты, например фенолы, биогенные амины, бактерии могут связывать витамин B_{12} . Избыточная микробная флора может приводить к повреждению эпителия тонкой кишки, так как метаболиты некоторых микроорганизмов обладают цитотоксическим свойством. Наблюдается уменьшение высоты ворсинок, углубление крипт, а при электронной микроскопии можно видеть дегенерацию микроворсинок, митохондрий и эндоплазматической сети.

При бактериальном обсеменении увеличивается секреция воды и электролитов в просвет кишки, что является причиной диареи. Увеличивается содержание жира в кале, нарушается всасывание жира и жирорастворимых витаминов А, D и К. Следствием этих проявлений мальдигестии могут быть желчнокаменная и мочекаменная болезнь, остеопороз, анемия и другие болезни.

КЛИНИКА

Больные жалуются на вздутие живота, избыточное газообразование, ощущение переливания и урчание в животе. В более выраженных случаях отмечаются полифекалия (более 300 г/сут), стеаторея, диарея и похудение. Тем не менее трофические расстройства

(сухость кожи, тусклость и ломкость ногтей и волос, трещины в углах губ и на языке и т. д.) при синдроме нарушенного пищеварения практически не развиваются. В этом и заключается принципиальное отличие синдромов мальдигестии и мальабсорбции.

У больных хроническим панкреатитом с выраженной недостаточностью внешнесекреторной функции поджелудочной железы увеличивается объем стула, в нем повышено содержание жира, мышечных волокон и крахмала. При заболеваниях печени и желчевыводящих путей, сопровождающихся дефицитом желчных кислот, также нарушается переваривание жиров и появляется более или менее выраженная стеаторея. Причиной мальдигестии у больных с секреторной недостаточностью желудка или после операций на нем служит избыточный бактериальный рост в верхних отделах тонкой кишки и нарушение контакта химуса с пищеварительными соками.

У больных, перенесших гастрэктомию, степень выраженности мальдигестии различная. У большинства заметных нарушений ассимиляции пищевых веществ не происходит при условии дробного механически и химически щадящего питания. Это объясняется достаточно адекватной компенсацией пищеварения поджелудочной железой и тонкой кишкой. Ухудшение состояния обычно связано с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке, отсутствием регуляторной функции соляной кислоты и утратой непищеварительных функций желудка (отсутствие внутреннего фактора Кастла и дефицит гастроинтестинальных гормонов). Этим объясняются диарея, постепенное истощение, B_{12} -дефицитная и железодефицитная анемия и психоэмоциональные нарушения, появляющиеся чаще спустя 5–10 лет после гастрэктомии.

Недостаточность мембранного пищеварения клинически проявляется плохой переносимостью пищевых веществ, содержащих те олигомеры, переваривание которых нарушено. Пищевая непереносимость, обусловленная недостаточностью мембранного пищеварения, развивается только при дефиците собственно кишечных (а не адсорбированных) мембранных ферментов. Чаще всего речь идет о дефиците кишечных карбогидраз и плохой переносимости лактозы, трегалозы, сахарозы и других дисахаридов.

У больных с атрофией слизистой оболочки тонкой кишки нарушения мембранного пищеварения сочетаются с нарушением всасывания, для которого характерны не только снижение массы тела, но и трофические изменения кожи и ее придатков, снижение белка и электролитов в сыворотке крови и др проявления мальабсорбции нутриентов.



Таблица 3

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ НАРУШЕНИЙ УРОВНЯ АССИМИЛЯЦИИ ПИЩЕВЫХ ВЕЩЕСТВ			
Симптомы, функциональные тесты, инструментальные методы	Уровень нарушения		
	Полостное пищеварение	Мембранное пищеварение	Всасывание
Диарея	Может отсутствовать	Связана с пищевой непереносимостью	Систематическая, обильная, чаще водянистая
Полифекалия	+++	+/-	+++
Стеаторея	+++	+/-	+++
Пищевая непереносимость	-	+++	-
Качественные нарушения трофики	+/-	+/-	+++
Остеопороз, боль в костях	-	-	+++
Снижение железа сыворотки крови	-	-	++
Снижение фолиевой кислоты	-	-	++
Снижение витамина B12	-	-	++
Гипохолестеринемия	-	-	+++
Тест с эластазой	+++	-	-
Тест с D-ксилозой	Норма	Норма	Снижен
Водородный тест	Норма	Повышен	Повышен
Гистологическая картина слизистой оболочки тонкой кишки	Нормальная	Нормальная	Атрофия
Гистохимические исследования ферментов тонкой кишки	Норма	Снижение ферментов	Снижение ферментов

ДИАГНОСТИКА

Наиболее простым способом лабораторной оценки эффективности пищеварительных процессов служит копрологическое исследование. Нарушения переваривания сопровождаются увеличением суточного объема кала, появлением в нем большого количества мышечных волокон, глыбок крахмала, капель жира. Одним из ранних симптомов нарушения переваривания пищевых веществ является стеаторея. Кал становится жирным, блестящим, липким. При микроскопическом исследовании видны капли жира. Более точное представление о степени стеатореи можно получить, исследуя содержание жира в суточном количестве кала по методу Ван-де-Камера. При панкреатической недостаточности количество неусвоенного жира, главным образом нейтрального, превышает 5–7 г.

В настоящее время широко используется тест с эластазой. Концентрация этого фермента в фекалиях отражает состояние экзокринной функции поджелудочной железы. В норме концентрация

панкреатической эластазы находится в пределах 200–500 мкг/г кала. Снижение ее до 100 мкг/г кала характерно для умеренной экзокринной недостаточности поджелудочной железы. При тяжелой внешнесекреторной недостаточности концентрация эластазы менее 100 мкг/г кала.

Важным способом подтверждения мальдигестии служит появление избыточного роста микробов в тонкой кишке. Маркером может служить водород, образующийся в процессе микробного метаболизма. У больных с бактериальным обсеменением тонкой кишки концентрация водорода в выдыхаемом воздухе значительно превышает 15 ppm. Дополнительные возможности открывает применение нагрузки лактулозой. В норме этот дисахарид не расщепляется в тонкой кишке и подвергается микробному метаболизму при поступлении в толстую кишку. При бактериальном обсеменении тонкой кишки пик концентрации водорода появляется гораздо раньше (рис. 2).

В табл. 3 показаны дифференциально-диагностические признаки нарушений уровня ассимиляции пищевых веществ.

Нетрудно видеть, что, несмотря на сходство клинических симптомов мальдигестии и мальабсорбции, имеются и некоторые отличия. Так, диарея и качественные нарушения трофики чаще наблюдаются при патологии всасывания. Пищевая непереносимость наиболее характерна для недостаточности мембранного пищеварения. Помогают дифференциальной диагностике гистологические и гистохимические исследования слизистой оболочки тонкой кишки. С их помощью можно выявлять нарушения структуры слизистой оболочки и дефицит мембранных ферментов.

ЛЕЧЕНИЕ

В комплексной терапии мальдигестии ведущую роль играет диетическое питание, особенности которого зависят от основного заболевания и степени тяжести кишечных расстройств. Пища должна быть механически щадящей, содержать повышенное количество белка (100–150 г) и углеводов (400–500 г), пониженное количество жира (30–40 г). Из рациона исключают трудно усвояемые жиры, сырые овощи и фрукты. При плохой переносимости молока, сахара, грибов или крахмала назначают соответствующую индивидуальную элиминационную диету. Питание должно быть дробным, 5–6 раз в день, что способствует более равномерному распределению нагрузки на пищеварительные системы.

Целью медикаментозной терапии является:

- а) восстановление нарушенного обмена;
- б) улучшение кишечного пищеварения;
- в) регулирование моторики кишечника;
- г) подавление избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

Расстройства обмена веществ устраняют парентеральным введением гидролизатов белка, глюкозы, минеральных солей и витаминов.

В лечении больных с панкреатогенной мальдигестией применяют препараты, содержащие ферменты поджелудочной железы.

При гепатогенной стеаторее следует рекомендовать препараты, содержащие помимо ферментов компоненты желчи. Эффективность заместительного лечения ферментными препаратами определяется в первую очередь выбором оптимальной дозы. Известно, что после экстирпации поджелудочной железы для восстановления ее внешнесекреторной функции требуется приблизительно 10–15 драже панкреатических ферментов в сутки. При умеренной мальдигестии разовая доза

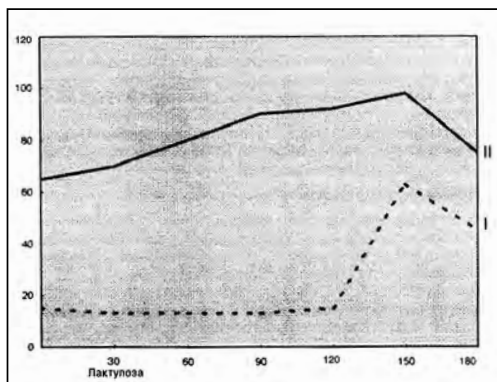


Рис. 2. Концентрация водорода в выдыхаемом воздухе натощак и после нагрузки лактулозой в норме (I) и при избыточной пролиферации микробной флоры в тонкой кишке (II)
По оси абсцисс — время, мин; по оси ординат — концентрация водорода в выдыхаемом воздухе, ppm.

ферментного препарата должна составлять не менее 5–6 драже в сутки, то есть в конце каждого приема пищи.

Регуляторы моторики надо назначать при диарее, стеаторее и полифекалии с целью торможения пропульсивной функции тонкой кишки и увеличения времени ее контакта с химусом. Этим требованиям соответствуют гидрохлорид лоперамида, гидрохлорид метоклопрамида, бромид пинаверия и гидрохлорид мебеверина.

С целью устранения избыточного бактериального роста в тонкой кишке назначают кишечные антисептики, которые оказывают менее губительное влияние на симбиотную микробную флору, чем антибиотики. К ним относятся интетрикс, производные нитрофурана (эрсефурил, нитроксолин, фуразолидон и др.). Один из указанных препаратов назначают в течение 10–14 дней. При сохранении повышенной концентрации водорода в выдыхаемом воздухе лечение следует продолжить другим антисептиком. Дополнительный положительный эффект также оказывают пре- и пробиотики.

Рациональная терапия нарушений пищеварения способствует не только наступлению ремиссии заболевания, но и профилактике остеопороза, желчнокаменной, мочекаменной болезни и анемии.

Таким образом, открытие А.М. Уголева, имеющее 50-летнюю историю, привело к созданию современной теории пищеварения и к пересмотру патогенеза, клиники и терапии болезней, сопровождающихся нарушениями ассимиляции пищевых веществ в кишечнике.