

Ферментные препараты в педиатрии

П.А.Щербаков

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

В лекции в краткой форме представлены основные этиологические факторы развития острого и хронического панкреатита и недостаточности функции поджелудочной железы. Описываются клинические проявления этой патологии, а также пути ее медикаментозной коррекции с применением панкреатических ферментов.

Ключевые слова: панкреатическая недостаточность, лечение, панкреатические ферменты, дети

Enzymatic preparations in paediatrics

P.L.Shcherbakov

Scientific Centre of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Lecture briefly describes the main etiologic factors of acute and chronic pancreatitis and pancreatic insufficiency. The clinical manifestation and principles of drug therapy of this pathology using enzymatic preparations are presented.

Key words: pancreatic insufficiency, treatment, pancreatic enzymes, child

Заболевания поджелудочной железы традиционно рассматриваются как патология, характерная для пожилых и престарелых лиц, однако в последнее время поражения поджелудочной железы все чаще встречаются и у детей.

Среди воспалительных заболеваний поджелудочной железы различают острый и хронический панкреатит. Острый панкреатит – полиэтиологическое заболевание. В его основе лежит ферментативное поражение поджелудочной железы, носящее автокаталитический характер. Выделяют две группы причин заболевания. К первой относятся факторы, вызывающие затруднение оттока панкреатического сока по протокам поджелудочной железы и приводящие, вследствие этого, к резкому повышению давления в них, с развитием гипертензионно-протоковой формы острого панкреатита. Вторую группу составляют факторы, приводящие к первичному поражению ацинарных клеток с развитием первично-ацинарной формы заболевания. Хронический панкреатит представляет собой длительно текущее, как правило, прогрессирующее воспалительное заболевание поджелудочной железы. При этом развивается очаговая или диффузная деструкция ткани железы с постепенным замещением ее соединительной тканью. Основные этиологические факторы развития хронического панкреатита те же, что и у острого панкреатита, однако они действуют более длительно и менее интенсивно. Если причину развития заболевания установить не удастся, следует говорить об идиопатическом хроническом панкреатите.

Острое поражение поджелудочной железы может возникать при приеме различных лекарственных препаратов, таких

как: метилдопа, 5-аминосалицилаты, азатиоприн, циметидин, фуросемид, метронидазол, тетрациклины, при переполнении паренхимы поджелудочной железы рентгеноконтрастными препаратами во время проведения инструментальных эндоскопических исследований. Кроме того, причинами развития острого панкреатита как у взрослых, так и у детей могут явиться метаболические нарушения, в частности гипертриглицеридемия – гиперлипидемия I, IV или V типа. Из инфекционных заболеваний наиболее частой причиной развития панкреатитов являются: вирусные заболевания (цитомегалия, герпес, гепатиты А, В и С), бактериальные (микобактериоз, лептоспироз), грибковые поражения (криптококки, кандиды), а также паразитарные инвазии (аскариды, закупоривающие просвет выводного протока поджелудочной железы, или пневмоцисты).

Нарушения кровообращения как в самой железе, так и в расположенных рядом органах также могут явиться причиной развития панкреатита. Чаще всего это бывает при эмболиях сосудов атеросклеротическими бляшками, нарушении кровоснабжения вследствие ишемии, а у детей – при васкулитах, сопровождающих системные заболевания.

Длительные нарушения функции поджелудочной железы могут приводить к развитию хронических изменений, проявляющихся в виде хронического кальцинирующего панкреатита, хронического воспалительного панкреатита или хронического обструктивного панкреатита.

Врожденные нарушения деятельности поджелудочной железы, которые в дальнейшем могут проявиться развитием воспалительной реакции, связаны с аутосомно-доминантными аномалиями гена или хромосомы 7G, ассоциированными с раком головки поджелудочной железы.

Нарушение деятельности поджелудочной железы, не сопровождающееся, как правило, воспалительной реакцией, однако имеющее определенную клиническую симптоматику, получило название панкреатической недостаточности.

Для корреспонденции:

Щербаков Петр Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения эндоскопии, заместитель директора по лечебной и научной работе Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62
Телефон: (095) 935-6400

Статья поступила 21.10.2002 г., принята к печати 08.01. 2003 г.

Различают первичную и вторичную панкреатическую недостаточность. Первичная развивается вследствие воздействия так называемых немодифицируемых факторов, на которые пациент или врач, воздействовать и влиять не могут. К ним относятся такие заболевания, как кистозный фиброз поджелудочной железы, врожденное нарушение проходимости панкреатического протока, синдром Shwachman, изолированный дефицит липазы, изолированная недостаточность трипсина, наследственный рецидивирующий панкреатит.

В педиатрической практике чаще встречается вторичная или относительная недостаточность поджелудочной железы (панкреатопатия), вызываемая, как правило, приемом необычной пищи, ее избыточным количеством или временными расстройствами функционирования поджелудочной железы. Вторичная недостаточность может сопровождать различные воспалительные заболевания верхних отделов пищеварительного тракта.

Клиническими проявлениями панкреатической недостаточности являются признаки нарушения деятельности поджелудочной железы – боль в животе, изменение аппетита (уменьшение или полное исчезновение), тошнота, урчание в животе, метеоризм и флатуленция, стеаторея. Интенсивность и выраженность этих признаков зависят от степени поражения поджелудочной железы.

При панкреатической недостаточности боль локализуется в эпигастрии, левом подреберье или бывает опоясывающей, иррадирует в левое подреберье, под левую лопатку, в спину. Боль может быть приступообразной и постоянной, она усиливается после переедания, употребления жирной, острой и жареной пищи, алкоголя. Тепло усиливает боль, применение холода несколько уменьшает. Она с трудом купируется лекарственными препаратами. Боль несколько ослабевает при вынужденных положениях больного – коленно-локтевом, сидя, согнувшись вперед, лежа на боку с притянутыми к груди коленями. Болевой синдром сопровождается симптомами кишечной диспепсии и нарушениями стула, при этом больные жалуются на вздутие и урчание в животе, запоры или поносы. Стул при поносах обильный, жидкий, пенистый, светло-желтого цвета из-за большого количества жира. Характерны также признаки желудочной диспепсии – тошнота и рвота, которая не приносит облегчения.

При недостаточности поджелудочной железы применяются различные лекарственные средства, содержащие пищеварительные ферменты. Традиционно для этого используется панкреатин – препарат, приготовленный из поджелудочной железы животных. Однако в условиях интенсивного кислотообразования в желудке происходит его частичная инактивация, и препарат не оказывает ожидаемого лечебного эффекта. С развитием фармацевтической промышленности, знаний о механизме процессов пищеварения, появились новые формы препаратов, содержащих панкреатин в виде таблеток, драже, гранул с защитной оболочкой и микросфер, помещенных в капсулу.

В зависимости от состава ферментные препараты можно разделить на несколько групп:

1. Экстракты слизистой оболочки желудка, основным действующим веществом которых является пепсин (Абомин, Ацидинпепсин, Пепсидил, Пепсин);

2. Панкреатические энзимы, представленные амилазой, липазой и трипсином (Креон, Панкреатин, Панцитрат, Мезим-форте, Трифермент, Пангрол, Пролипаза, Панкурмен, Неонампул);

3. Ферменты, содержащие панкреатин, компоненты желчи, гемицеллюлазу (Дигестал, Кадистал, Фестал, Котазим-форте, Мензим, Панстал, Рустал, Энзистал);

4. Комбинированные ферменты:

4.1. Комбицин – комбинация панкреатина и экстракта рисового грибка;

4.2. Панзинорм-форте – комбинация липазы, амилазы, трипсина, химотрипсина и холевой кислоты, гидрохлоридов аминокислот;

4.3. Панкреофлат – комбинация панкреатина и диметикона;

5. Ферменты, содержащие лактазу (Тилактаза, Лактраза).

Все эти лекарственные вещества содержат ферменты поджелудочной железы, но не являются взаимозаменяемыми. Различные группы этих препаратов имеют четкие и строгие показания к применению. При нарушении этих показаний и правил приема можно не только не достигнуть желаемого результата, но и вызвать различные побочные реакции.

Первая группа ферментов направлена, в основном, на компенсацию нарушений деятельности слизистой оболочки желудка. Содержащиеся в их составе пепсин, катепсин, пептидазы расщепляют практически все природные белки. Эти препараты используются преимущественно при гипоацидном гастрите. Эти препараты не следует назначать при заболеваниях, связанных с повышенным кислотообразованием: язвенной болезни, гастритах, ассоциированных *Helicobacter pylori*, так как высвобождающийся под их влиянием гистамин может вступать в антагонизм с препаратами, входящими в стандартные схемы лечения этих болезней.

Большинство препаратов, включенных в группу панкреатических энзимов и регулирующих преимущественно функцию поджелудочной железы, используются как в терапевтических целях при значительных нарушениях процесса пищеварения и образования панкреатического сока, так и для профилактического лечения.

Даже в рамках одной группы препараты отличаются по количественному составу их компонентов, поэтому и для терапевтических и для профилактических целей необходимо использовать эти препараты, тщательно подбирая необходимую дозу в каждом конкретном случае. К препаратам, которые удобно дозировать благодаря наличию минимикросфер, заключенных в капсулу относится Креон, выпускаемый в двух видах, с активностью по липазе, составляющей 10 000 ЕД и 25 000 ЕД. Следует

Таблица. Схема дозирования препарата Креон 10000 (по J.M.Walters, J.M.Littlewood, 1996)

Возраст	Доза	Максимальная суточная доза
До 1 года	На каждые 120 мл молочной смеси или грудного молока в качестве начальной дозы рекомендуется принимать 1/4–1/3 капсулы (2500–3333 ЕД липазы), что приблизительно соответствует 400–800 МЕ липазы на 1 г жиров пищи. При необходимости дозу увеличивают согласно клиническим симптомам и объективным показателям (масса тела, рост, уровень абсорбции жиров)	Не более 10 000 ЕД липазы на 1 кг массы тела
Старше 1 года	1–2 капсулы на прием пищи и 1/2–1 капсула при легкой закуске	Не более 15 000–20 000 ЕД липазы на 1 кг массы тела

Размельчение или разжевывание микросфер, а также добавление их к пище с рН выше 5,5 приводит к инактивации препарата.

отметить, что в отличие от других препаратов «терапевтического» ряда Креон даже при длительном применении не вызывает образования стриктур толстой кишки и какого-либо нарушения функции нижележащих отделов пищеварения. Микрогранулы, покрытые специальной оболочкой, позволяют легко дозировать препарат у детей разного возраста, предварительно высыпав и равномерно распределить содержимое капсулы по клетчатой бумаге. Режим дозирования Креона и условия приема представлены в таблице. При невозможности проглотить целиком капсулу препарата, ее содержимое можно высыпать непосредственно в ложку, в начале еды. Микрогранулы, покрытые специальной оболочкой, имеют диаметр 1,0–1,2 мм, активно перемешиваются с химусом, что обеспечивает быстрое и полное переваривание. Решать вопрос о том, в какой дозе использовать фермент, необходимо с учетом степени тяжести поражения. Креон с активностью 10 000 ЕД липазы в настоящее время используется для коррекции ферментопатий, развившихся в результате перенесенных заболеваний других органов и систем организма. Креон с активностью 25 000 ЕД липазы используется в тех случаях, когда требуется назначение ферментного препарата в больших дозах. При средне-тяжелой и тяжелой панкреатической недостаточности для подбора дозы ферментных препаратов проводят анализ с определением уровня эластазы в каловых массах. FET (фекальный эластазный тест) обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Тест легко выполнить, может назначаться даже на фоне лечения ферментами, использоваться у детей любого возраста. Для выполнения этого теста образцы кала сохраняют в любом чистом контейнере при температуре 20°C – 7 дней, при 4°C – 3 дня. В норме, уровень эластазы составляет более 200 мкг/г, при умеренной недостаточности работы поджелудочной железы он снижается до 200–100 мкг/г и при выраженной – уровень эластазы становится меньше 100 мкг/г. В зависимости от степени выраженности активности эластазы достаточно легко назначить тот или иной препарат, выбрать концентрацию активности ферментов, входящих в состав ферментного вещества.

Увеличение числа сочетанных поражений органов пищеварения нередко требует назначения сложных и комбинированных ферментов. Их прием должен быть строго обоснован. Комбинированные препараты, содержащие компоненты желчи и гемицеллюлазу (Фестал), создают оптимальные условия для быстрого и полного расщепления белков, жиров и углеводов в двенадцатиперстной и тощей кишках. Наличие гемицеллюлазы способствует расщеплению растительной клетчатки в просвете кишки и усилению моторики желудочно-кишечного тракта. Экстракт желчи действует холеретически, обеспечивает эмульгацию жиров. Эти препараты назначаются при недостаточной внешнесекреторной функции поджелудочной железы в сочетании с патологией печени, желчевыводящей системы, при нарушении жевательной функции, малоподвижном образе жизни. С другой стороны, сочетанность поражений органов пищеварения ограничивает широкое использование этих сложных препаратов. Так, у пациентов при сочетании гиперкинетического типа дискинезии желчевыводящих путей с гипофункцией поджелудочной железы, дуоденогастральным рефлюксом назначение этих энзимов, уже имеющих в своем составе компоненты желчи, оказывает не терапевтический эффект, а приводит к ухудшению состояния больного. Эту группу препаратов нельзя назначать больным с повышенным содержанием билирубина в

крови, признаками кишечной непроходимости. Содержащаяся в Фестале гемицеллюлаза у пациентов с неизменным или учащенным стулом может провоцировать развитие диареи.

Наличие в составе комбинированных препаратов кроме ферментов поджелудочной железы компонентов желчи, пепсина и гидрохлоридов аминокислот (Панзинорм) обеспечивает нормализацию процессов пищеварения у больных с гипоацидным или анацидным гастритом. У этих больных, как правило, страдают функции поджелудочной железы, желчеобразования и желчевыделения. Однако у пациентов с повышенной кислотообразующей функцией желудка не оправдано назначение препаратов, содержащих компоненты желудочного сока. Использование Панзинорма при гиперацидном гастрите, язвенной болезни увеличивает активность протеолитических ферментов, повышает кислотность желудка, что клинически может проявиться таким изнуряющим симптомом, как изжога. Панзинорм, так же как и препараты 1-ой группы, не следует назначать при заболеваниях ассоциированных с *H.pylori*, так как пепсин и соляная кислота, входящие в его состав, могут снижать активность кислоторегулирующих препаратов, входящих в схемы антихеликобактерной терапии.

Препараты, содержащие в своем составе диметикон (Панкреофлат), кроме нормализации недостаточной работы ферментов поджелудочной железы способствует уменьшению газообразования. Однако кроме ограничений, присущих препаратам 2-й группы (острый панкреатит, обострение хронического панкреатита), его следует с осторожностью принимать одновременно с антацидными препаратами, содержащими гидроксид алюминия и карбонат магния.

Таким образом, каждая группа ферментных препаратов имеет свои, строго ограниченные показания для использования. Применение и назначение препаратов по показаниям, в пределах этих рамок способствует нормализации процессов пищеварения и улучшению состояния больного. Неправильное использование различных групп ферментов способствует дискредитации этих препаратов, отсутствию положительного эффекта или даже ухудшению состояния пациента.

Литература

1. Баранов А.А. Проблемы детской гастроэнтерологии на современном этапе. Российский гастроэнтерологический журнал 1995; 1: 7–11.
2. Баранов А.А., Климанская Е.В., Римарчук Г.В. Заболевания органов пищеварения у детей. М. 1996; 326.
3. Златкина А.Р., Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Силиверстова Т.Р. Современная терапия хронического панкреатита. 2-я Гастроэнтерологическая Неделя. Отдельный выпуск 1996; 4.
4. Особенности фармакотерапии в детской гастроэнтерологии. Под ред. проф. А.М.Запруднова. М. 1998; 84–89.
5. Brawn A., Hughes M., Tennor S., Banks P.A. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: A meta-analysis. Am J Gastroenterol 1997; 92: 11: 2032–2035.
6. Dutta S.K., Rubin J., Harvey J. Comparative evaluation of the therapeutic efficacy of a pH-sensitive enteric coated pancreatic enzyme preparations with conventional pancreatic enzyme therapy in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. Gastroenterology 1983; 84: 476–482.
7. Walters M.P., Littlewood J.M. Pancreatin preparations used in the treatment of cystic fibrosis – lipase content and in vitro release. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10: 433–440.