

ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ЭКЗОКРИННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ

Снижение пищеварительной функции поджелудочной железы может наблюдаться при многих заболеваниях желудочно-кишечного тракта и быть относительным и абсолютным. У детей достаточно часто встречается относительная недостаточность поджелудочной железы, при которой сама поджелудочная железа не повреждена и ее функция не нарушена, однако в силу тех или иных причин ферменты не могут в полной мере оказывать свое действие. Обычно проявляется стерто или скрыто, без типичной симптоматики, обнаруживая себя лишь при лабораторном обследовании. Как правило, на первый план выходит симптоматика основного заболевания. Различные болезни желудочно-кишечного тракта достаточно часто сопровождаются относительной недостаточностью внешнесекреторной функции поджелудочной железы, и требуется включение ферментных препаратов в комплексную терапию данных заболеваний.

Ключевые слова: поджелудочная железа, экзокринная недостаточность, заместительная терапия

Поджелудочная железа (ПЖ) является важнейшим экзокринным органом пищеварительной системы человека, обеспечивающим переваривание всех основных компонентов пищи: белков, жиров и углеводов. При поступлении пищи в двенадцатиперстную кишку ПЖ выделяет сок, который представляет собой бесцветную жидкость щелочной реакции (рН = 7,8–8,4). Он содержит органические вещества (белки) и неорганические компоненты (бикарбонаты, электролиты, микроэлементы), а также слизь выводящих протоков. Ферментная часть секрета образуется в ацинарных клетках, а жидкая (водно-электролитная) — муцин и бикарбонаты — в эпителии протоков. Именно благодаря панкреатическим ферментам (липазы, амилазы и протеазы) и происходит расщепление пищевых веществ и их всасывание в тонкой кишке.

Регуляция секреции сока ПЖ — сложный процесс, в котором участвуют нейрогуморальные механизмы, причем важная роль отводится гуморальным факторам — гастроинтестинальным гормонам (секретин, холецистокинин-панкреозимин), активизирующимся под действием рилизинг-пептидов, секретируемых в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки. Секретин усиливает продукцию жидкой части сока, а холецистокинин-панкреозимин стимулирует ферментативную активность ПЖ. Инсулин, гастрин, бомбензин, соли желчных кислот, серотонин также усиливают секреторную активность ПЖ. Выделение панкреатического сока тормозят глюкагон, кальцитонин, соматостатин и др. Большинство ферментов находятся в неактивной форме. Они активируются в двенадцатиперстной кишке под действием энтерокиназы, которая вырабатывается клетками слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки [3].

Снижение пищеварительной функции ПЖ может наблюдаться при многих заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Экзокринная недостаточность ПЖ может быть абсолютной и относительной. Абсолютная недостаточность обусловлена уменьшением объема функционирующей ПЖ. К заболеваниям, сопровождающимся абсолютной недостаточностью ПЖ, относятся:

1. Врожденные заболевания:

- Агенезия и гипоплазия ПЖ.
- Нарушение проходимости панкреатического протока.
- Кистозный фиброз ПЖ.
- Синдром Shwachman – Diamond.
- Синдром Iohauson – Bizzard.
- Синдром Sheldon – Rey (изолированный дефицит липазы).
- Изолированная недостаточность трипсиногена.
- Наследственный рецидивирующий панкреатит.

2. Приобретенные заболевания:

- Острый панкреатит.
- Хронический панкреатит.

Достаточно часто у детей встречается относительная недостаточность ПЖ. При этом сама ПЖ не повреждена и ее функция не нарушена, однако в силу тех или иных причин ферменты не могут в полной мере оказывать свое действие.

Так, относительная недостаточность ПЖ может наблюдаться при функциональных заболеваниях ЖКТ, сопровождающихся моторными нарушениями (функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника и т. д.). При этом замедление моторики (например, гастро- или дуодено-стаз) способствует нарушению смешивания ферментов с пищевым химусом, в то время как быстрый транзит кишечного содержимого способствует снижению концентрации

ферментов в результате их разведения. Следует отметить, что моторные нарушения могут сопровождать и органическую патологию ЖКТ, в результате чего нередко к основному заболеванию присоединяется относительная панкреатическая недостаточность.

Частой причиной недостаточности ПЖ у детей является хронический дуоденит. Данная патология сопровождается повреждением слизистой оболочки тонкой кишки, что способствует нарушению секреции холецистокинина и секретина, которые вырабатываются в S- и I-клетках двенадцатиперстной кишки и регулируют образование сока ПЖ. Нарушение секреции данных веществ выявляется также при атрофии слизистой оболочки тонкой кишки, которая наблюдается при целиакии. Известно, что при целиакии на фоне гиперрегенераторных процессов (атрофия при целиакии носит гиперрегенераторный характер) в слизистой оболочке тонкой кишки увеличивается продукция соматостатина, что тормозит функцию холецистокининовых и секретинных клеток [2].

Относительная недостаточность внешнесекреторной функции ПЖ может наблюдаться при воспалительно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки, сопровождающихся желудочной гиперсекрецией. При чрезмерном закислении среды в кишечнике (рН ниже 5,5) ферменты ПЖ инактивируются, что приводит к нарушению процессов переваривания и всасывания. Однако чаще всего это наблюдается при гастриноме (синдром

Золлингера – Эллисона). Гастринома – это опухоль из гастрин-продуцирующих G-клеток, локализующаяся в ПЖ, печени и других органах. Повышение гастрина в крови приводит к желудочной гиперсекреции, что, в свою очередь, способствует язвообразованию в желудке и кишечнике, которые плохо поддаются лечению. Ситуация усугубляется присоединением панкреатической недостаточности в результате инактивации ферментов.

■ Регуляция секреции сока ПЖ — сложный процесс, в котором участвуют нейрогуморальные механизмы, причем важная роль отводится гуморальным факторам — гастроинтестинальным гормонам (секретин, холецистокинин-панкреозимин), активизирующимся под действием рилизинг-пептидов, секретируемых в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки.

Заболевания печени и билиарной системы также могут сопровождаться относительной недостаточностью ПЖ. Так, дисфункция билиарного тракта, билиарная обструкция, холестатические поражения печени могут сопровождаться дефицитом желчных кислот в тонкой кишке. Недостаточное поступление желчи в двенадцатиперстную кишку и/или



Креон®

эффективная терапия нарушений пищеварения¹



- Креон® — ферментный препарат №1 в мире по числу назначений при ВСНПЖ²
- Креон® — более 80% активности ферментов реализуется в течение 15 минут³
- Минимикросферы — технология защищенная патентом

1. Safdi M, et al. Pancreas 2006; 33: 156–162.
2. IMS Health, September 2010.
3. Lohr JM, et al. Eur J Gastroenterol and Hepatol 2009; 21: 1024–1031.

Креон® 40000
МНТ: панкреатин.

Лекарственная форма: капсулы кишечно-растворимые. Фармакологические свойства: ферментный препарат, улучшающий процессы пищеварения. Панкреатические ферменты, входящие в состав препарата, облегчают расщепление белков, жиров, углеводов, что приводит к их полной абсорбции в тонкой кишке. Показания к применению: заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у детей и взрослых. Недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы связана с разнообразными заболеваниями желудочно-кишечного тракта и наиболее часто встречается при: муковисцидозе, хроническом панкреатите, после операции на поджелудочной железе, после гастрэктомии, раке поджелудочной железы, частичной резекции желудка (например, Бильрот II), обструкции протоков поджелудочной железы или общего желчного протока (например, вследствие новообразования), синдроме Шахмана-Даймонда. Противопоказания: повышенная чувствительность к панкреатину свиного происхождения или к любому из наполнителей. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: беременность: клинические данные о лечении беременных женщин препаратами, содержащими ферменты поджелудочной железы, отсутствуют. Назначать препарат беременным женщинам следует с осторожностью. Период грудного вскармливания: во время кормления грудью можно принимать ферменты поджелудочной железы. При необходимости приема во время беременности или кормления грудью, препарат следует принимать в дозах, достаточных для поддержания адекватного нутритивного статуса. Способ применения и дозы: капсулы следует принимать во время или сразу после каждого приема пищи (в т.ч. легкой закуски), проглатывая целиком, не разжевывая и не разламывая, запивая достаточным количеством жидкости. Важно обеспечить достаточный постоянный прием жидкости пациентом, особенно при повышенной потере жидкости. Недостаточное потребление жидкости может приводить к возмозженному или усилению запора. Доза для детей и взрослых при муковисцидозе: доза зависит от массы тела и должна составлять в начале лечения 1000 липазных единиц/кг на каждый прием пищи для детей младше четырех лет, и 500 липазных единиц/кг во время приема пищи для детей старше четырех лет. Дозу следует определять в зависимости от выраженности симптомов заболевания, результатов контроля за стабильностью и поддержания адекватного нутритивного статуса. У большинства пациентов доза должна оставаться меньше или не превышать 10000 липазных единиц/кг массы тела в сутки или 4000 липазных единиц/кг потребленного жира. Доза при других состояниях, сопровождающихся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы: доза подбирается индивидуально в зависимости от степени недостаточности пищеварения и содержания жира в пище. Доза, которая требуется пациенту вместе с основным приемом пищи варьируется от 25000 до 80000 ЕД ЕФР, Ф. липазы, а во время приема легкой закуски – половина индивидуальной дозы. Побочные действия: со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, запор, вздутие живота. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. Предостережения: симптомы при приеме чрезмерной высокой дозы: гипертриглицеридемия и гипертриглицеридемия. Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия. Предостережения: не следует применять препарат внутрь, на ранней стадии острого панкреатита. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: исследованной по взаимодействию не проводилось. Особые указания: в качестве меры предосторожности, при появлении необычных симптомов или изменений в брочной полости необходимо медицинское обследование для исключения фиброзирующей колонизации, особенно у пациентов, которые принимают препарат в дозе более 10000 липазных единиц/кг в сутки. Полная информация об особых указаниях представлена в инструкции по применению. Влияние на способность к управлению автомобилем и другими механизмами: применение препарата Креон®40000 не влияет или оказывает незначительное влияние на способность к управлению автомобилем и механизмами. Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению. ИМП от 13.06.2012

ООО «Зэбблт Лабораториз»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16а, стр. 1, 6 этаж
Тел. +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81

www.gastrosite.ru
www.abbott-russia.ru, www.mucoviscidos.ru



Abbott
A Promise for Life

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ О ВОЗМОЖНЫХ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

нарушение ее состава неблагоприятно влияет на эмульгирование жиров пищи и, как следствие, на активацию липазы, вследствие чего затрудняется ее действие на гидролиз триглицеридов. Кроме того, при недостатке желчных кислот могут нарушаться процессы всасывания жирных кислот в тонкой кишке.

Известно, что в норме процесс деконъюгации желчных кислот происходит в дистальных отделах подвздошной и в толстой кишке под влиянием бактериальной ферментации. Деконъюгированные желчные кислоты с током крови доставляются в печень, а затем вновь поступают вместе с желчью в двенадцатиперстную кишку. Таким образом, обеспечивается энтерогепатическая циркуляция желчных кислот. Нарушение данного процесса сопровождается нарушением активации липазы и может наблюдаться при патологии терминального отдела тонкой кишки (например, при хронических энтеритах, болезни Крона) [5, 6].

Практически все заболевания ЖКТ сопровождаются дисбиотическими нарушениями. При этом нередко наблюдается синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Известно, что токсины бактерий способствуют инактивации ферментов ПЖ. Более того, при синдроме избыточного бактериального роста происходит преждевременная деконъюгация желчных кислот в верхних отделах тонкой кишки. Это способствует нарушению энтерогепатической циркуляции желчных кислот, что, в свою очередь, изменяет структуру желчной мицеллы, нарушает эмульгацию жиров пищи, в результате чего нарушается их переваривание и всасывание [1].

■ Относительная экзокринная панкреатическая недостаточность обычно проявляется стерто или скрыто, без типичной симптоматики, обнаруживая себя лишь при лабораторном обследовании.

Таким образом, относительная панкреатическая недостаточность может быть обусловлена:

- 1) повреждением слизистой оболочки тонкой кишки, что сопровождается нарушением секреции холецистокинина и секретина;
- 2) падением интрадуоденального уровня pH ниже 5,5, что способствует инактивации ферментов;
- 3) моторными расстройствами ЖКТ, что сопровождается нарушением смешивания ферментов с пищевым химусом;
- 4) избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке, что способствует разрушению ферментов;
- 5) дефицитом желчи и энтерокиназы, сопровождающимся нарушением активации липазы и трипсинагена.

Надо отметить, что относительная экзокринная панкреатическая недостаточность обычно проявляется стерто или скрыто, без типичной симптоматики, обнаруживая себя лишь при лабораторном обследовании. Как правило, на первый

план в данной ситуации выходит симптоматика основного заболевания.

Достаточно информативным методом в диагностике относительной недостаточности ПЖ является копрологическое исследование. При этом повышение содержания нейтрального жира указывает на нарушение липолитической функции ПЖ, увеличение мышечных волокон – на нарушение протеолитических процессов, в которых участвуют не только протеазы ПЖ, но также желудка, увеличение крахмала – на нарушение функции амилаз, в первую очередь панкреатической, хотя в переваривании крахмала вносит свой вклад также амилаза слюны.

Более точным методом исследования, но более сложным и дорогостоящим является липидограмма кала. При этом содержание жиров в стуле оценивается качественным (добавление к калу суданового красителя) и количественным – наиболее информативным – методами. Последний позволяет суммарно определить общее количество жира в фекалиях с учетом жира экзогенного (пищевого) происхождения. В норме с калом выделяется не более 10% от жира, введенного с пищей. При заболеваниях ПЖ его количество иногда увеличивается до 60% [2, 3].

С диагностической целью в сочетании с копрограммой и липидограммой кала в настоящее время рекомендуется определение уровня панкреатической эластазы-1 в стуле. Известно, что панкреатическая эластаза-1 в неизменном виде достигает дистальных отделов кишечника и определяется иммуноферментным методом с применением моноклональных антител. Нормой считаются значения эластазы-1 в кале выше 200 мкг/мл кала. Более низкие значения указывают на панкреатическую недостаточность. Важно, что на результаты теста не влияют ни характер питания пациента, ни прием препаратов панкреатических ферментов. Однако надо отметить, что при относительной недостаточности ПЖ данный показатель, как правило, остается в норме [7].

Таким образом, различные заболевания ЖКТ достаточно часто сопровождаются относительной недостаточностью внешнесекреторной функции ПЖ, которая может не проявляться клинически, но требует включения ферментных препаратов в комплексную терапию данных заболеваний.

Благотворное действие лекарственных препаратов, содержащих активные панкреатические ферменты, приводит к ускорению переваривания пищи в просвете двенадцатиперстной кишки и снижению внутрипросветного давления. В результате облегчается и ускоряется опорожнение желудка, а также снижается давление в протоках ПЖ. Следует отметить, что для достижения желаемого эффекта необходимо создание высокой концентрации ферментативного препарата в просвете двенадцатиперстной кишки. В связи с этим размер частиц ферментативного препарата должен быть такого диаметра, чтобы эвакуироваться из желудка вместе с химусом. Известно, что таблетированные формы ферментов задерживаются в желудке и могут частично инактивироваться в кислой среде (особенно при избытке синтеза хлористоводородной кислоты) и при недостаточной буферной функции секрета двенадцатиперстной

кишки, а микросферы менее 0,7 мм «проскальзывают» в нижние отделы ЖКТ. Кроме того, необходимо наличие кишечнорастворимой оболочки, которая растворяется именно в щелочной среде. Ферментативный препарат не должен содержать компонентов желчи, поскольку и при синдроме раздраженного кишечника, и при дуоденальной гипертензии практически всегда имеется дуоденогастральный рефлюкс, при котором происходит травматизация слизистой желудка желчными кислотами. Всем вышеперечисленным требованиям отвечает препарат Креон®. Желатиновая капсула, в которую заключено данное лекарственное средство, растворяется в течение 1–2 минут в желудке, при этом высвобождаются мини-микросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Мини-микросферы имеют оптимальный размер от 0,6 до 1,6 мм.

В 1 капсуле препарата Креон® 10 000 содержится 150 мг высокоочищенного панкреатина, полученного из ПЖ свиньи и состоящего из липазы (10 000 Е), амилазы (8 000 Е) и протеаз (600 Е) (Е = единицы Ph. Eur.). Креон® 25 000 содержит 300 мг высокоочищенного панкреатина с высокой активностью липазы (25 000 Е), амилазы (18 000 Е) и протеаз (1 000 Е). Также существует препарат Креон® 40 000 с активностью по липазе 40 000 Е.

Препарат особенно удобен в детской практике, поскольку возможно раскрытие капсулы и расчет индивидуально дозы. Отсутствие желатиновой оболочки не влияет на эффективность препарата в связи с тем, что, как было указано выше, мини-микросферы защищены от воздействия желудочного сока кишечнорастворимой оболочкой. Для облегчения приема можно осторожно вскрыть капсулу и принять микросферы, не разжевывая, с небольшим количеством воды. Если смешивать микросферы с пищей, то их следует принимать немедленно после смешивания: в противном случае может произойти повреждение энтерорастворимой оболочки. Креон® назначается в средней суточной дозе 10 000 ЕД Ph. Eur./10 кг массы тела и принимается во время еды. Детям старше 1 года доза препарата рассчитывается по липазе:

2 000–6 000 ЕД/кг/сут, при этом 500–1 000 ЕД/кг на основной прием пищи и 250–500 ЕД/кг на дополнительный прием пищи. Дети грудного возраста получают Креон® в дозе от 2 500 до 5 000 ЕД на 100–150 мл молока.

Дозирование проводится индивидуально, количество препарата, принимаемого в течение дня, зависит от тяжести экзокринной недостаточности ПЖ.

■ *Благотворное действие лекарственных препаратов, содержащих активные панкреатические ферменты, приводит к ускорению переваривания пищи в просвете двенадцатиперстной кишки и снижению внутрипросветного давления. В результате облегчается и ускоряется опорожнение желудка, а также снижается давление в протоках ПЖ.*

Адекватность проводимой терапии контролируется непрямими методами, обычно копрограммой. В случае необходимости доза панкреатических ферментов корректируется.

В ряде случаев при лечении относительной панкреатической недостаточности эффективными оказываются прокинетики. Так, при дуоденальной гипертензии функционального генеза эффективно назначение спазмолитиков. При этом отдается предпочтение миотропным спазмолитикам, которые, снижая тонус спазмированной мускулатуры кишечника, не оказывают влияния на нормальную перистальтику кишечника. Показано, что у больных, получавших спазмолитики и препарат Креон®, симптомы диспепсии купировались быстрее по сравнению с группой пациентов, получавших в качестве терапии только спазмолитики или прокинетики, в среднем на 3–4 дня, что достоверно повышает эффективность терапии и сокращает время лечебных мероприятий в стационаре [4].



ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова Е.А., Златкина А.Р. Синдром мальабсорбции (патофизиология, клиника, лечение): пособие для практических врачей. – М., 1998. – 28 с.
2. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Нарушение пищеварительных функций поджелудочной железы у детей: учебно-методическое пособие. – М., 2006. – 40 с.
3. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Малова Н.Е. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – Т.2. – №5.
4. Гастроэнтерология детского возраста / под ред. С.В. Бельмера и А.И. Хавкина. – М.: ИД Медпрактика, 2010. – 560 с.
5. Gschwantler M. et al. The pancreas as a site of granulomatous inflammation in Crohn's disease. Gastroenterol 1995; 108: 1246–1249.
6. Lankisch P.G., Schidt I., Konig H. et al. Измерение панкреатической эластазы-1 не помогает в диагностике хронического панкреатита с легкой и средней степенью недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы. Gut 1998; 42: 551–4.
7. Nissler K., Von Katte I., Huebner A. et al. Pancreatic Elastase 1 in Feces of Preterm and Term Infants. J of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2001; 33: 28–31.