

С.К. Аршба

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Энзимотерапия в педиатрической практике: проблемы и решения

### Контактная информация:

Аршба Селма Константиновна, аспирант отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел. 8 (499) 134-03-92

Статья поступила: 21.11.2008 г., принята к печати 14.01.2009 г.

*В статье рассматриваются возможности применения ферментных препаратов при нарушениях функции поджелудочной железы и моторики желудочно-кишечного тракта в детском возрасте. Кроме того, авторы обращают внимание читателя на возможные причины нарушений, клинические проявления и основные методы диагностики данной патологии.*

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, желудочно-кишечный тракт, нарушение функции, энзимотерапия, дети.

Во всем мире на протяжении последнего времени наблюдается устойчивая тенденция к росту распространенности заболеваний системы пищеварения у детей. При этом растет как удельный вес патологии, сопровождающейся нарушением моторики кишечника, так и заболевания поджелудочной железы. В Российской Федерации заболеваемость хроническим панкреатитом среди детей составляет 9–25, а среди взрослого населения — 27–50 случаев на 100 000 населения [1, 2]. Ранняя диагностика и корректное последующее лечение заболеваний поджелудочной железы у детей относятся к сложному разделу клинической педиатрии и гастроэнтерологии. Как известно, хронический панкреатит является обобщенным понятием, объединяющим воспалительно-дистрофические изменения, развивающиеся в поджелудочной железе. В настоящее время широко обсуждается диагноз «реактивный панкреатит», который следует считать не самостоятельным заболеванием, а симптомокомплексом, проявляющимся на фоне болезней органов, функционально связанных с поджелу-

дочной железой, или при другой, сочетанной патологии. По современным представлениям, **хронический панкреатит** — это воспалительный процесс в поджелудочной железе с фазово-прогрессирующим течением, очаговыми или диффузными деструктивными и дегенеративными изменениями ацинарной ткани, протоковой системы, с развитием функциональной недостаточности различной степени выраженности с последующим снижением внешне- и внутрисекреторной функции. Панкреатит относится к полиэтиологическим заболеваниям. В детском возрасте в основном является вторичным [3–5].

К этиологическим факторам развития хронического панкреатита у детей относятся:

- патология двенадцатиперстной кишки (хронические гастродуодениты, выраженные нарушения моторной функции двенадцатиперстной кишки);
- патология желчевыводящих путей (аномалии формы и положения желчного пузыря, хронический холецистит, реже, желчекаменная болезнь);

S.K. Arshba

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

## Enzymotherapy in pediatric practice: problems and solutions

*This article reviews possibilities of enzyme medicine usage with pancreas malfunctions and gastrointestinal tract motility disorders in children. The authors also call readers' attention to possible causes of malfunctions, clinical aspects and key diagnostic methods of the pathology.*

**Key words:** pancreas, gastrointestinal tract, malfunction, enzymotherapy, children.

- различные травмы брюшной полости;
- нарушение кишечного микробиоциноза (инактивация, разрушение ферментов);
- бактериально-вирусные инфекции (эпидемический паротит, вирусы гепатита, энтеровирусная, цитомегаловирусная, герпетическая, микоплазменная инфекции, сальмонеллез, инфекционный мононуклеоз и др.), гельминтозы (описторхоз, аскаридоз);
- болезни соединительной ткани, дыхательной и эндокринной системы (гиперлипидемии, чаще I и V типа, гиперпаратиреоз, гипотиреоз и гиперкальциемия), хроническая почечная недостаточность;
- аллергические болезни, пищевая сенсibilизация, употребление продуктов питания, содержащих ксенобиотики, различные искусственные добавки и пищевые красители;
- аномалии развития железы, наследственный панкреатит, муковисцидоз, болезнь Швахмана (врожденная гипоплазия поджелудочной железы с липоматозом), изолированный дефицит панкреатических ферментов и другие наследственные болезни, протекающие с панкреатической недостаточностью [6].

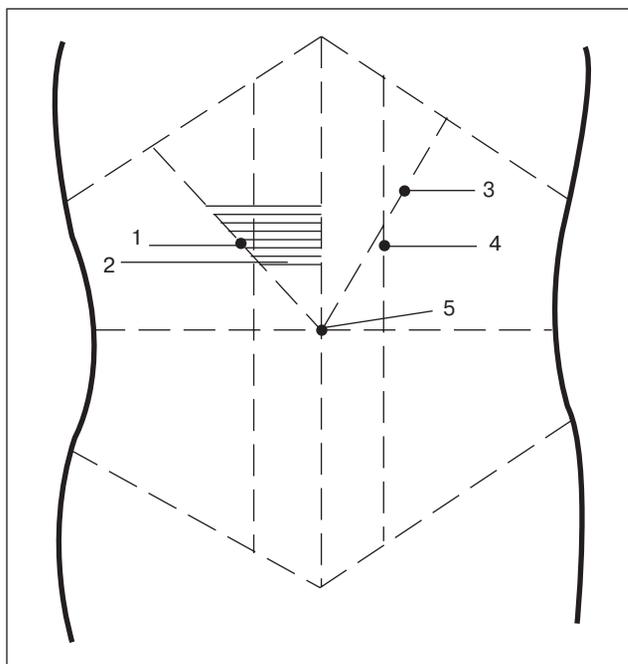
По многолетним наблюдениям, хронический панкреатит у детей в большинстве случаев развивается вторично. Причиной первичного панкреатита является в основном эпидемический паротит, протекающий с выраженными болями в животе и значительным повышением уровня панкреатических ферментов крови и мочи [7, 8].

Следует также уделить особое внимание нарушению моторики желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста как одному из основных этиологических факторов развития патологии поджелудочной железы у детей. В этом возрасте данные изменения носят в основном функциональный характер и связаны как с нарушенной вегетативной регуляцией пищеварительного тракта, так и с незрелостью пищеварительных желез. В ряде случаев функциональные нарушения моторики проходят самостоятельно с созреванием нервных связей и гуморальной регуляции. Примером таких нарушений могут являться функциональные расстройства периода новорожденности: детские кишечные колики и срыгивания. В таких случаях целесообразно проводить лишь симптоматическую терапию, направленную на облегчение симптомов. Однако, длительное существование моторных нарушений может привести к развитию органического заболевания. Так, например, длительно существующий дуодено-гастральный рефлюкс приводит к формированию рефлюкс-гастрита и, как следствие, в дальнейшем — к хроническому панкреатиту. Все причинные факторы, приводящие к развитию патологического процесса в поджелудочной железе, целесообразно разделить на две группы. К первой группе относятся факторы, вызывающие затруднение оттока панкреатического сока и ведущие к протоковой гипертензии, ко второй — причины, приводящие к непосредственному повреждению ацинарных клеток железы [9–10]. Выделение ведущего этиологического момента важно для обоснованного назначения лечебных мероприятий. Доказано, что развитие любой формы панкреатита связано с действием нескольких этиологических факторов и в конечном итоге приводит к повреждению ацинарной ткани. Клиническая симптоматика хронического панкреатита у детей разнообразна и зависит от многих факторов: формы заболевания, стадии развития, давности болезни, степени расстройства внешне- и внутрисекреторной функции железы и сопутствующих нарушений

других органов. Однако, несмотря на вариабельность клинических проявлений панкреатита, можно выделить несколько ведущих синдромов, основным среди которых является болевой. В детском возрасте локализовать болевые ощущения возможно с младшего школьного возраста, что представляется затруднительным для диагностики. У большинства детей боли носят приступообразный характер и локализуются в верхней половине живота: эпигастрии, правом и левом подреберье. Иногда боль носит постоянный ноющий характер. Наводящие вопросы ребенку и маме помогут педиатру грамотно выбрать направление дальнейшей диагностики. Как правило, боли усиливаются после приема пищи и во второй половине дня. Обычно возникновение болевого приступа обусловлено нарушением диеты (грубая, жирная, жареная, сладкая, холодная пища), значительной физической нагрузкой и перенесенным вирусным заболеванием. Другой группой симптомов, свойственных хроническому панкреатиту, являются диспептические расстройства. Наиболее типичны снижение аппетита, периодически возникающая рвота на высоте болевого криза, тошнота, отрыжка и изжога. Изменения со стороны кишечника проявляются в виде запоров или разжижения стула в период манифестации болезни. У трети детей отмечается снижение массы тела, иногда на 5–9 кг.

Значительный удельный вес занимают симптомы интоксикации, астеновегетативные проявления в виде утомляемости, частых головных болей, эмоциональной лабильности, раздражительности. В период обострения определяется отчетливая болезненность в области проекции головки и тела поджелудочной железы. При этом для детей характерна разлитая болезненность одновременно и в других зонах: эпигастрии, правом и левом подреберьях, проекции двенадцатиперстной кишки (рис.) [1, 6].

**Рис.** Проекция болевых точек на переднюю брюшную стенку при патологии поджелудочной железы



*Примечание.*

- 1 — точка Дежардена; 2 — зона Шоффера;  
3 — точка Мейо-Робсона; 4 — точка Кача; 5 — пупок.

Дифференциальную диагностику хронического панкреатита у детей в первую очередь проводят с функциональными нарушениями поджелудочной железы — панкреатопатиями, при которых нарушается преимущественно внешнесекреторная функция органа (диспанкреатизм) со слабовыраженной клинической симптоматикой. Воспалительные изменения поджелудочной железы при этом отсутствуют, процесс развивается по типу висцеро-висцерального рефлекса и, по-видимому, ограничивается преходящим отеком. Панкреатопатия обычно сопутствует хроническим воспалительным заболеваниям гастродуоденальной зоны и патологии желчевыводящих путей (табл. 1).

По данным исследований, проводимых в Научном центре здоровья детей РАМН, реактивные изменения поджелудочной железы наблюдались у 80,8% детей с бронхиальной астмой, у 68% детей с целиакией и у 38% детей, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. В диагностике хронического панкреатита у детей невозможно обойтись без лабораторно-инструментальных методов, учитывая педиатрический аспект и принципы доказательной медицины. Последнее время распространение получило определение фекальной эластазы-1 иммуноферментным методом. Эластаза не разрушается при пассаже через кишечник и не изменяется на фоне приема панкреатических ферментов. Метод является информативным и высокоспецифичным, позволяющим оценить степень нарушения внешнесекреторной функции подже-

лудочной железы. Следующим по доступности и информативности стоит отметить копрологическое исследование фекалий. При внешнесекреторной недостаточности, сопровождающейся дефицитом или снижением активности панкреатических ферментов, нарушается процесс расщепления и всасывания пищевых веществ в кишечнике, что характеризуется повышенным содержанием нейтрального жира (стеаторея), непереваренных мышечных волокон (креаторея), жирных кислот, мыл и крахмальных зерен в кале.

Ультразвуковое исследование поджелудочной железы позволяет получить важную информацию как о состоянии слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта паренхиматозных органов, так и о нарушении моторно-эвакуаторной функции дуодено-гастрального комплекса [10]. Нарушение динамики верхних отделов пищеварительного тракта возможно визуализировать с помощью УЗИ при проведении контрастной «водно-сифонной пробы». Данный ультразвуковой мониторинг дает возможность проследить динамику воспалительного процесса, двигательных нарушений кишечника и оценить эффективность проводимой терапии.

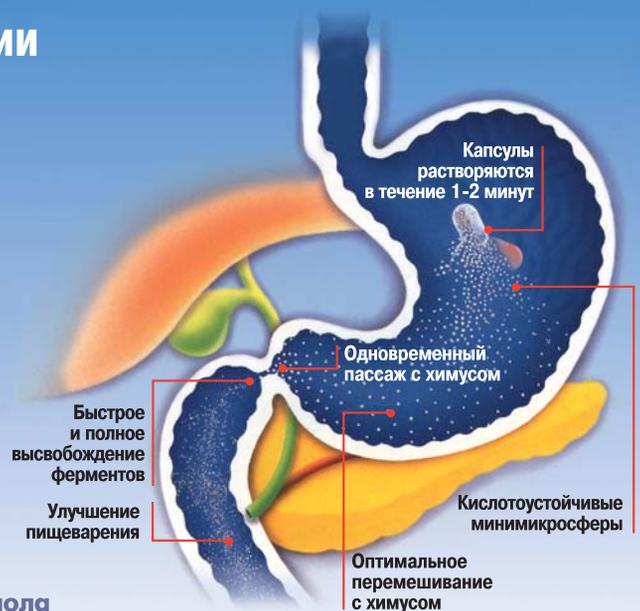
В Институте профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН с целью выявления сочетанной патологии желудочно-кишечного тракта детям с аллергическими болезнями проводилось УЗИ внутренних органов с водно-сифонной пробой. Нарушения моторно-эвакуаторной функции верх-

## МИНИМИКРОСФЕРЫ — новая технология эффективной терапии

**Креон® 10 000**  
**Креон® 25 000**  
**Креон® 40 000**

*Высокая эффективность  
при нарушениях процессов пищеварения*

- **Оптимальный состав ферментов в физиологической пропорции**
- **Эффективен в лечении синдрома мальабсорбции при недостаточности поджелудочной железы**
- **Эффективен у всех групп пациентов независимо от пола и возраста**
- **Кислотоустойчивые минимикросферы обеспечивают идеальную фармакокинетику препарата**



**Таблица 1.** Дифференциальная диагностика хронического панкреатита и панкреатопатии

| Признаки               | Панкреатопатия  | Хронический панкреатит   |
|------------------------|---|--|
| Определение            | Обратимые нарушения функции <i>pancreas</i> , без воспалительного процесса        | Воспалительные изменения в железе с диффузными деструктивными и дегенеративными изменениями                                  |
| Характер болей, жалобы | Нестойкие, нелокализованные, различной интенсивности. Тошнота, метеоризм, отрыжка | Рецидивы болей или слабые постоянные боли; полифекалия, стул кашицеобразный, блестящий, иногда чередование поносов и запоров |
| При пальпации          | Болезненность в эпигастрии, точке Мейо–Робсона                                    | Болезненность в зоне Шоффара   |
| УЗИ                    | Норма   | Гиперэхогенность; изменение формы, размеров, контуров, может быть расширение протока поджелудочной железы                    |
| Исследование кала      | Норма   | Стеаторея нейтральным жиром, реже с креатореей. Снижение уровня эластазы менее 200 мкг/г (норма 200–550 мкг/г).              |
| В крови                | Незначительное повышение уровня панкреатической амилазы                           | Панкреатическая амилаза может быть повышенной или нормальной   |

него отдела ЖКТ были выявлены более чем у 50,5% детей, в их числе дуодено-гастральный у 50% и гастроэзофагальный рефлюксы у 10,5% пациентов.

При выявлении симптомов, свидетельствующих об экзокринной недостаточности поджелудочной железы, особенно в сочетании с дискинезией дуодено-гастрального комплекса, необходимо как можно раньше начинать заместительную терапию панкреатическими ферментами.

Для этого используется панкреатин — препарат, приготовленный из поджелудочной железы животных. В настоящее время ферментные препараты, используемые в клинической практике, должны отвечать определенным требованиям:

- ◆ иметь оптимальный состав ферментов в физиологической пропорции;
- ◆ действующее начало (панкреатин) должно достичь точки приложения — двенадцатиперстной кишки, не подвергаясь разрушению, и проявлять свою активность только в кишечнике
  - оптимум действия давать в интервале pH 5–7;
  - устойчивость к действию соляной кислоты, пепсина и других протеаз;
  - равномерное и быстрое перемешивание ферментов с пищей;
  - одновременный пассаж с пищей через привратник и пилорический сфинктер;
- ◆ эффект препарата должен развиваться с началом поступления пищи в двенадцатиперстную кишку
  - быстрое и 100% высвобождение ферментов в двенадцатиперстной кишке;
- ◆ безопасность
  - хорошая переносимость;
  - нетоксичность;
  - отсутствие существенных побочных реакций.

Современной лекарственной формой, созданной для лечения пациентов с нарушениями процессов пищеварения, является ферментный препарат Креон, содержащий минимикросферы. Максимальная эффективность препарата обеспечивается за счет:

- желатиновой капсулы, которая быстро растворяется в кислой среде желудка, что обеспечивает равномер-

ное перемешивание минимикросфер с пищевым химусом и максимальное соприкосновение ферментов и пищи;

- кислотоустойчивой оболочки, покрывающей каждую минимикросферу и надежно защищающей панкреатин от агрессивной среды желудка;
  - оптимального диаметра минимикросфер (до 1,4 мм), способных свободно проходить через пилорический сфинктер в фазу пищеварения; синхронной эвакуации минимикросфер и химуса из желудка в двенадцатиперстную кишку, где начинается быстрое высвобождение и активация всего поступившего панкреатина.
- Незащищенный панкреатин под действием соляной кислоты подвергается полному разрушению и, в отличие от микросферической формы препарата Креон, не проходит через пилорический сфинктер в фазу пищеварения, что не обеспечивает достаточной эффективности терапии. Эффективность же в отношении болевого синдрома объясняется тем, что ферменты, входящие в препарат, разрушают секретирующиеся в просвет двенадцатиперстной кишки регуляторные белки — рилизинг-пептиды секретина и холецистокинина. В результате снижаются продукция и высвобождение соответствующих гормонов, что тормозит процессы секреции в поджелудочной железе и приводит к снижению давления в протоках и паренхиме органа, уменьшению его ишемии и напряжения капсулы [7, 8]. В Российской Федерации зарегистрировано две формы выпуска препарата: Креон 10 000 и Креон 25 000 (табл. 2).
- Дозы препарата подбирают индивидуально в зависимости от выраженности клинических проявлений и содержания жиров в пище. Рекомендуется принимать половину или треть разовой дозы в начале еды, а остальную часть — во время ее. Капсулы и минимикросферы следует проглатывать целиком, не разламывая их и не разжевывая. При затрудненном глотании (например, у маленьких детей) капсулы осторожно вскрывают, а минимикросферы добавляют к жидкой пище, не требующей прожевывания, или принимают с жидкостью. Любая смесь минимикросфер с пищей или с жидкостью не подлежит хранению, и ее следует принимать сразу же после приготовления.

**Таблица 2.** Количество частиц в капсуле и содержание ферментов в одной минимикросфере

| Препарат        | Содержание липазы в 1 капсуле | Количество частиц в 1 капсуле | В 1 минимикросфере/микропланке (ЕД) |           |          |
|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|-----------|----------|
|                 |                               |                               | липаза                              | амилаза   | протеаза |
| Креон 10 000 ЕД | 10 000 ЕД                     | 285–303                       | 33–35                               | 26–28     | 1,98–2,1 |
| Креон 25 000 ЕД | 25 000 ЕД                     | 488–501                       | 50–51                               | 35,9–36,9 | 2–2,1    |

Размельчение или разжевывание минимикросфер, а также добавление их к пище с рН выше 5,5 приводит к разрушению оболочки, защищающей от действия желудочного сока. Еще одним важным аспектом повышения эффективности препарата является постоянное достаточное поступление жидкости в организм, особенно в период повышенной потери жидкости. Недостаточная гидратация может привести к закреплению стула.

Обычная начальная дозировка препарата составляет 10 000 Ед липазы с основным приемом пищи и 1/2 капсула при легкой закуске. Однако могут потребоваться и более высокие дозировки, для того чтобы минимизировать стеаторею и поддержать хорошее состояние питания. Согласно обычной клинической практике, пациент должен получить вместе с пищей не менее 20 000–30 000 Ед липазы в сутки в зависимости от возраста.

У грудных детей на каждые 120 мл молочной смеси или грудного молока в качестве начальной дозы рекомендуется принимать от 1/4 до 1/3 капсулы препарата Креон 10 000 (2500–3333 Ед липазы), что приблизительно соответствует 400–800 Ед липазы/1 гр жиров пищи. Минимикросферы смешивают с небольшим количеством пищи (грудным молоком, фруктовым пюре и т.д.) и дают с ложки непосредственно перед кормлением. При необходимости дозу увеличивают постепенно, согласно клиническим симптомам, объективным показателям веса тела, роста и абсорбции жиров. В 1990 г. Pinho AC. Cadernos Do Generalista было проведено открытое клиническое исследование препарата панкреатин в форме мини-

микросфер в амбулаторной практике «Замещение ферментов поджелудочной железы при диспепсии». В исследование было включено 1034 пациента, по крайней мере, с одним симптомом диспепсии: ощущение переполнения желудка после приема пищи, тошнота, метеоризм, боль в области живота, диарея. Все пациенты получали в течение 4 нед по 1 капсуле исследуемого препарата 3 раза в день. Статистически достоверное ослабление симптомов отмечено у 92% пациентов. Побочные эффекты встречались редко (< 0,8%) и не требовали прекращения лечения.

Таким образом, панкреатин в форме кашечнорастворимых минимикросфер является безопасным и эффективным лекарственным средством, улучшающим состояние больных при диспепсии. Эффективность ферментов и адекватность дозы оцениваются по динамике клинических симптомов (исчезновение боли и диспептических расстройств), нормализации копрограммы и уровня ферментов дуоденального содержимого, крови и мочи, положительной динамике массы тела. У детей с гипосекреторным вариантом секреции, несмотря на клиническое улучшение, потребность в заместительной ферментной терапии может сохраняться в течение нескольких месяцев [5].

Препараты, содержащие панкреатические ферменты в виде минимикросфер, могут применяться как постоянно, в качестве заместительной терапии, так и однократно, при пищевой нагрузке. Принимать их можно и здоровым людям с периодически возникающими жалобами на «дискомфорт» после приема жирной пищи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Климанская Е.В., Римарчук Г.В. Детская гастроэнтерология (Избранные главы). — М., 2002. — С. 390–423.
2. Di Lorenzo C., Lucato C., Flores A.F. Effect of octreotide on gastrointestinal motility in children with functional gastrointestinal symptoms // J. Pediatr. Gastroenterol. Nut. — 1998. — № 5. — P. 508–512.
3. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Функциональные нарушения верхнего отдела пищеварительной системы у детей // Российский педиатрический журнал. — М.: Медицина, 2005. — № 5.
4. Креон. Научная монография. — Solvay Pharma, 2003.
5. Капустин А.В., Хавкин А.И., Изачик Ю.А. Функциональные заболевания органов пищеварения у детей. — М.: Институт педиатрии, 1994.
6. Гастроэнтерология детского возраста / Под ред. С.В. Бельмера и А.И. Хавкина — М.: ИД Медпрактика, 2003. — С. 360.
7. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии / Под ред. А.А. Баранова. — М.: ГЭОТАР- Медиа, 2006.
8. Бельмер СВ., Гасилина Т.В. и др. Эндокринная недостаточность поджелудочной железы у детей: методы диагностики и коррекции (методические аспекты). — М., 2001. — С. 12.
9. Охлобыстин А.В., Буклис Э.Р. Современные возможности терапии хронического панкреатита // Лечащий врач. — 2003. — № 5. — С. 32–36.