

Ферментативная терапия при недостаточной внешнесекреторной функции поджелудочной железы

Н.С.Рачкова, А.И.Хавкин
Московский НИИ педиатрии и детской
хирургии, Москва

Приводятся схемы лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы, которая наблюдается при многих заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Заместительная ферментативная терапия является стандартным и безопасным методом лечения любых форм недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

Ключевые слова: недостаточность поджелудочной железы, дети, ферментативная терапия.

Fermentative therapies for insufficiency of external secretory function of the pancreatic gland

N.S.Rachkova, A.I.Khavkin
Moscow Research institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Moscow

Charts for treatment of external secretory function of the pancreatic gland insufficiency are presented. Replacement fermentative therapy is a standard and safe method of treatment of any form of this condition.

Key words: insufficient of pancreatic gland, children, fermentative therapy.

В настоящее время ферментативная терапия является основным компонентом лечения при недостаточности поджелудочной железы. Эта терапия безопасна и практически не имеет побочных эффектов.

Нормальное функционирование поджелудочной железы обеспечивает эффективное переваривание и всасывание необходимых питательных веществ. Недостаточность поджелудочной железы становится клинически значимой, когда она приводит к нарушению этих процессов, что особенно важно у детей, так как влияет на их рост и развитие. Другим важным симптомом недостаточности поджелудочной железы является диарея, которая приводит к

потере массы тела и снижает качество жизни пациента. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы может быть врожденной или приобретенной, и может нарастать, а в некоторых случаях – убывать.

Анатомия и физиология поджелудочной железы

Структура поджелудочной железы у новорожденных детей отличается от взрослых значительным развитием соединительной и сосудистой ткани и относительно бедностью паренхимы. Низкая кислотность желудка и «слабая» протеолитическая активность ЖКТ в первые часы, дни и месяцы жизни обеспечивают формирование пассивного иммунитета младенца, так как антитела молозива и грудного молока всасываются, не повреждаясь и не перевариваясь. Известно, что в молозиве обнаружено наличие белка – ингибитора трипсина.

Наиболее интенсивный рост поджелудочной железы происходит с 6 мес до 2 лет, что связано с изменением пищевого режима. Второй скачок в развитии наблюдается в 5–7-летнем возрасте. Внешняя секреция поджелудочной железы у пожилых людей снижается. У мужчин ее уровень выше, чем у женщин. Состав секрета поджелудочной железы зависит от характера питания. Так, в исследованиях было показано, что прием пищи, с высоким содержанием жиров и низким содержанием углеводов в течение 2-х недель приводит к 4-кратному увеличению синтеза панкреатических ферментов [1]. Уровень липазы в просвете двенадцатиперстной кишки у человека изменяется в зависимости от количества и типа употребляемых липидов за один прием пищи. В связи с изменяющимся составом секрета поджелудочной железы, зависящим от различных факторов, определить нормальный уровень ферментов у здорового человека очень трудно.

Сок поджелудочной железы состоит из многочисленных ферментов и водного раствора бикарбоната натрия. Объем секрета поджелудочной железы составляет около 1 л/сут и может увеличиваться до 1,5–2 л/сут. Поступление химуса через привратник вызывает образование холецистокинина, синтезируемого в эндокринных клетках двенадцатиперстной кишки, который стимулирует секрецию ферментов поджелудочной железой и регулирует скорость опорожнения желудка. Кислый pH химуса стимулирует выделение секретина, который приводит к увеличению секреции бикарбонатов и воды поджелудочной железой. Эта желудочная фаза регуляции секреции поджелудочной железы играет важную роль при нарушениях моторики желудка, сопровождающихся его замедленным опорожнением. В кишечной фазе под воздействием нейромедиаторов, нейропептидов и гормонов происходит дальнейшая стимуляция секреции поджелудочной железы. Таким образом, ее секреторная активность зависит от состава, калорийности, физических свойств пищи, скорости поступления из желудка. В норме максимальная концентрация ферментов в двенадцатиперстной кишке достигается через 30 мин после приема пищи и постепенно уменьшается в течение следующих 3–4 ч. У людей, принимающих пищу чаще

Сведения об авторе:

Хавкин Анатолий Ильич – д.м.н., профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии и эндоскопических методов исследования Московского НИИ педиатрии и детской хирургии

Рачкова Нина Сергеевна – к.м.н., врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии и эндоскопических методов исследования Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Таблица 1. Этиология экзокринной недостаточности поджелудочной железы

Абсолютная недостаточность	
Снижение секреции ферментов (липазы)	Муковисцидоз, хронический панкреатит, синдром Швахмана-Даймонда, синдром Йохансана-Близарда, синдром Шелдона-Рей
Обструкция панкреатических протоков	Опухоль, желчный камень, паразиты
Относительная недостаточность	
Снижение синтеза гормонов (секретин, холистокинин), стимулирующих секрецию поджелудочной железы	Целиакия, болезнь Крона, дуоденит
Нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки (ухудшение перемешивания пищи с ферментами, уменьшение времени контакта ферментов с химусом, снижение стимуляции секреции поджелудочной железы)	Гастро-, дуоденостаз, синдром короткой кишки, резекция желудка
Изменение кислотности в просвете двенадцатиперстной кишки, приводящее к инактивации ферментов	Синдром Золлингера, ускоренный транзит пищи из желудка, синдром избыточного бактериального роста

Таблица 2. Схема применения препаратов Мезим® форте и Мезим® 10000*

Масса тела ребенка	~14 кг	~21 кг	~31 кг	~42 кг
	Мезим® форте		Мезим® 10000	
Доза препаратов в день	По 1 таблетке 3 раза	По 2 таблетки 3 раза	По 1 таблетке 3 раза	По 1–2 таблетки 3 раза

*Из расчета 1000 ЕД липазы на кг веса в сутки¹

1. Коровина Н.А., Захарова И.Н. Применение ферментных препаратов при нарушении пищеварения у детей. Педиатрия, 2006; №6.

3-х раз в день, происходит постоянное поступление пищи из желудка в двенадцатиперстную кишку, в результате чего поджелудочная железа активно синтезирует ферменты на протяжении всего дня и до поздней ночи.

Роль панкреатических ферментов в переваривании пищи

Поджелудочная железа синтезирует более 2 десятков различных пищеварительных ферментов, необходимых для переваривания белков (трипсина, химотрипсина, проластазы, протеазы Е, калликрина, прокарбокисептидазы), углеводов (α -амилазы) и липидов (липазы). Ферменты, расщепляющие белки, секретируются в виде про-ферментов, а амилаза и липаза в активной форме. Упаковка и транспортировка ферментов в двенадцатиперстную кишку до их активации играет критически важную роль в предотвращении самопереваривания поджелудочной железы, что может запустить развитие острого панкреатита.

Переваривание белков начинается в желудке под воздействием соляной кислоты и пепсина, продолжается в двенадцатиперстной кишке под воздействием протеаз поджелудочной железы и заканчивается под воздействием ферментов аминопептидаз и дипептидаз, которые синтезируются клетками тонкого кишечника в активной форме на протяжении всей его поверхности.

Расщепление крахмала начинается в ротовой полости под действием амилазы слюны, продолжается амилазой поджелудочной железы и заканчивается на поверхности щеточной каемки энтероцитов под воздействием олигосахаридаз.

В отличие от переваривания белков и углеводов расщепление и всасывание липидов происходит на большем протяжении – от пилоруса до связки Трейтца. Липаза желудка, вырабатываемая клетками дна желудка, не играет существенной роли в переваривании пищевых жиров, однако в антральном отделе желудка может проходить начальный процесс липолиза мельчайших жировых капель. При попадании химуса в тонкую кишку жиры подвергаются воздействию панкреатической липазы, которая катализирует отщепление жирных кислот от глицерола в положении 1 и 3. Помимо липазы поджелудочная железа вырабатывает фосфолипазу А₂, которая в присутствии ионов Ca²⁺ и желчных кислот гидролизует эфирную связь во 2 положе-

нии. Поскольку жиры являются нерастворимыми в воде соединениями, то они могут подвергаться действию ферментов только на границе раздела фаз вода/жир. Поэтому действию панкреатической липазы, гидролизующей жиры, предшествует их эмульгирование. Эмульгирование происходит в тонком кишечнике под действием солей желчных кислот. Продукты гидролиза жиров плохо растворимы в воде и могут находиться в кишечнике только в виде мицелл. Хотя жирные кислоты с короткой и средней цепью (менее 12 атомов углерода) хорошо растворимы в воде и могут диффундировать к поверхности энтероцита, не встраиваясь в мицеллы. В норме всасывается более 98% пищевых липидов.

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы

Выделяют абсолютную и относительную недостаточность поджелудочной железы (табл. 1). Относительная недостаточность поджелудочной железы – это обратимое состояние, наиболее часто встречается у детей. При этом структура поджелудочной железы не нарушена, однако нарушается адекватная секреция ферментов, их перемешивание с пищей, или ферменты инактивируются вследствие изменения оптимальной кислотности для их работы, которая составляет 6–6,5. Все это приводит к нарушению переваривания питательных веществ. Причинами относительной недостаточности являются незрелость железы у новорожденных детей, снижение секреции холецистокинина энтероцитами двенадцатиперстной кишки при целиакии, болезни Крона, выраженных дуоденитах другой этиологии. Воспалительные, а также функциональные заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, которые сопровождаются нарушениями моторно-эвакуаторной функции желудка, приводят к неадекватной постпрандиальной регуляции секреции поджелудочной железы. Ускорение транзита по тонкой кишке приводит к плохому смешиванию пищи с ферментами поджелудочной железы и желчью, что может также ухудшать переваривание и всасывание пищи. Такое же явление наблюдается при резекции желудка, синдроме короткой кишки, гастропарезе. Возникает нарушение физиологической синхронизации синтеза ферментов в просвет двенадцатиперстной кишки с поступлением туда пищи из желудка. Кроме того, ускоренное поступление химуса в двенадцатиперст-

ную кишку приводит к недостаточной стимуляции синтеза ее гормонов, которые в норме стимулируют секрецию сока поджелудочной железы. Изменение кислотности в просвете двенадцатиперстной кишки, вследствие нарушенного транзита пищи, синдрома избыточного бактериального роста, синдрома Золлингера приводит к нарушению адекватной секреции поджелудочной железы, а также к снижению активности панкреатических ферментов. Низкие значения pH приводят также к денатурации желчных солей, что усугубляет нарушение переваривания липидов.

Наиболее известными заболеваниями, сопровождающимися необратимой недостаточностью поджелудочной железы, являются хронический панкреатит, муковисцидоз, синдром Швахмана–Даймонда, тяжелый острый панкреатит. Разрушение ацинусов поджелудочной железы приводит к снижению синтеза ферментов. Тем не менее, переваривание липидов может поддерживаться за счет действия липазы желудка, которая у больных с панкреатитом часто бывает повышена [2]. Липаза желудка может сохранять свою активность и в просвете двенадцатиперстной кишки, так как из-за снижения секреторной активности поджелудочной железы уменьшается синтез бикарбонатов и поэтому pH в просвете двенадцатиперстной кишки остается низким. Однако действие желудочной липазы не может полностью компенсировать отсутствие панкреатической липазы.

Диагностика

Диагностика недостаточности поджелудочной железы проводится с помощью прямых и непрямых методов. К прямым методам относится анализ панкреатического сока, который получают при зондировании двенадцатиперстной кишки, после стимуляции секреции поджелудочной железы, например путем введения секретина и/или панкреоземина. К непрямым методам относят определение продуктов переваривания, которые выводятся со стулом или всасываются в кровь и определяются в крови, моче или в выдыхаемом воздухе.

Наиболее простым и доступным методом является копрологическое исследование. Выявление стеатореи указывает на недостаточность поджелудочной железы. Однако этот метод является наименее чувствительным. Стеатореи может не быть, если пациент получает заместительную ферментативную терапию или находится на диете с низким содержанием жира и, наоборот, стеаторея может определяться в случае, если в рационе присутствовали неперевариваемые жиры или препараты, уменьшающие всасывание жиров.

Наиболее чувствительным методом является определение уровня панкреатической эластазы-1 в стуле. На результаты теста не влияют ни характер питания, ни прием ферментативных препаратов. Однако этот метод чувствителен при средней и тяжелой степени недостаточности поджелудочной железы. В случае легкой степени недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы тест может быть отрицательным, а у пациентов с диареей или некоторыми другими заболеваниями кишечника результаты теста могут быть ложно-положительными [3].

Лечение

Таким образом, большое количество различных заболеваний желудочно-кишечного тракта часто сопровождаются относительной или абсолютной

Мезим®

**ПОМОГАЕТ ВАШИМ
МАЛЕНЬКИМ ПАЦИЕНТАМ**



ВСЕ, ЧТО СЪЕШЬ – ПОЙДЕТ НА ПОЛЬЗУ!

С любовью, Ваш Мезим®



Мезим® помогает справиться с нарушениями переваривания пищи, тем самым, улучшает самочувствие, рост и развитие ребёнка



Проверен временем и поколениями потребителей

СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ*

Вес ребенка			
≈14 кг	≈21 кг	≈31 кг	≈42 кг
Мезим® форте 	Мезим® 10000 		
1 таб 3 р/д	2 таб 3 р/д	1 таб 3 р/д	1–2 таб 3 р/д

* из расчета 1000 ЕД липазы на кг веса в сутки¹

1. Коровина Н. А., Захарова И. Н. Применение ферментных препаратов при нарушении пищеварения у детей // Педиатрия. 2006. №6.

недостаточностью поджелудочной железы. Ее лечение включает в себя заместительную ферментативную терапию, назначение жирорастворимых витаминов А, Д, Е и К, а также, если возможно, лечение основной причины заболевания.

Основной целью заместительной ферментотерапии является сведение к минимуму нарушения всасывания питательных веществ, в частности липидов. Для того чтобы избежать инактивации ферментов в желудке используют защитную оболочку, которая растворяется при pH, превышающих 5,0–5,5. Критерием эффективности терапии является облегчение симптомов, связанных с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, таких как боли в животе и метеоризм, улучшение консистенции стула, а также уменьшение стеатореи.

Широко используемым в педиатрии ферментативным препаратом является Мезим® форте. Он содержит ферменты поджелудочной железы: амилазу, липазу, протеазу. На сегодняшний день препарат представлен в двух формах: Мезим® форте, содержащий 3500 МЕ липазы, 4200 МЕ амилазы и 250 МЕ протеазы, а также Мезим® 10000, в котором количество единиц фермента липазы – 10000 МЕ, амилазы – 7500 МЕ, протеазы – 350 ЕД. Средняя доза ферментативного препарата рассчитывается по липазе. Необходимо начинать лечение с 1000 ЕД липазы на кг массы тела в сут. Однако следует учитывать характер питания и выраженность ферментативной недостаточности. Пациентов следует предупреждать, что прием жирной пищи или большого объема пищи требует приема дополнительной дозы ферментов. Детям Мезим® форте назначается с того возраста когда ребенок способен проглотить таблетку целиком (~3–5 лет). Возможно деление таблетки у детей раннего возраста, поскольку в силу возрастной гипохлоргидрии инактивации ферментов не происходит [4]

В среднем, при функциональных нарушениях у детей Мезим® форте назначают по 1–2 таблетки

3 раза в день перед едой (табл. 2). Мезим® 10000 назначается в тех случаях, когда необходимы более высокие дозировки (увеличение дозировки при неэффективности предшествующей терапии меньшими дозировками, масса тела ребенка превышает 31 кг). Мезим® 10000 назначают по 1–2 таблетки 3 раза в день во время еды [5]. Длительность терапии определяется индивидуально и зависит от характера и причины недостаточности поджелудочной железы. Прием ферментов прекращают в случае исчезновения клинических и копрологических признаков мальдигестии и мальабсорбции (нарушение переваривания и всасывания).

Таким образом, секреция поджелудочной железы в большой степени зависит от состояния и функционирования других отделов пищеварительной системы. В связи с этим экзокринная недостаточность поджелудочной железы может наблюдаться при многих заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Заместительная ферментативная терапия является стандартным и безопасным методом лечения любых форм недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

1. Boivin M., Lanspa S.J., Zinsmeister A.R., Go V.L., DiMagno E.P. Are diets associated with different rates of human interdigestive and postprandial pancreatic enzyme secretion? *Gastroenterology*. 1990; 99 (6): 1763–1771.

2. Hamosh M. Lingual and gastric lipases. *Nutrition*. 1990; 6(6): 421–428.

3. Amann S.T., Bishop M., Curington C., Toskes P.P. Fecal pancreatic lipase 1 is inaccurate in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1996; 13: 226–230.

4. Клинические аспекты целиакии у детей: пособие для практических врачей-педиатров / Коровина Н. А., Захарова И. Н., Лысиков Ю.А. и др. М.: МедЭкспертПресс, 2007; 55.

5. Захарова И.Н., Андрюхина Е.Н. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы: что делать и как лечить. *Трудный пациент*. 2011; 8–9: 9–52.