

Применение ферментных препаратов при экзокринной недостаточности поджелудочной железы у детей

Ю.Г.Мухина¹, Г.В.Римарчук²

¹Российский государственный медицинский университет, Москва;

²Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского

В лекции отражены современные аспекты этиологии и патогенеза развития недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы. Представлены диагностические критерии и принципы назначения различных форм ферментных препаратов.

Ключевые слова: поджелудочная железа, панкреатическая недостаточность, диагностика, лечение, дети

Use of enzyme preparations for treatment exocrine pancreatic insufficiency in children

Yu.G.Mukhina¹, G.V.Rimarchuk²

¹Russian State Medical University, Moscow;

²M.F.Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute

The lecture discusses present-day aspects of etiology and pathogenesis of the development of deficient exocrine functioning of the pancreas. Diagnostic criteria and principles of administration of different forms of enzyme preparations are presented.

Key words: pancreas, diagnosis, treatment, children

Поджелудочная железа является одним из основных органов пищеварительной системы, определяющих расщепление компонентов пищи в полости кишечника. Она имеет характерное строение, которое обеспечивает эндокринные и экзокринные функции органа. Ациноциты составляют 75–90% ее объема и представляют собой белковосинтезирующие и секретирующие клетки с мерокриновым типом экскретции секрета через апикальную мембрану.

Поджелудочная железа синтезирует белок со скоростью, недоступной другим органам, причем 90% белка является ферментами. За сутки в двенадцатиперстную кишку поступает 6–12 г ферментов [1].

Деятельность ациноцита требует постоянного поступления веществ, необходимых для синтеза секрета, восполнения энергетических и пластических потребностей клетки.

В условиях белково-калорийной недостаточности, дефицита энергии и микроэлементов может снижаться интенсивность процессов синтеза панкреатических ферментов, что создает условия для развития панкреатической недостаточности, осо-

бенно в детском возрасте. У детей имеются определенные анатомо-физиологические особенности железы, лишь к пятнадцатилетнему возрасту ее размеры соответствуют параметрам взрослого (масса 85–100 г, длина 14–18 см). У новорожденных и детей грудного возраста, получающих лактотрофное питание, пищеварительные ферменты, продуцируемые поджелудочной железой, имеют меньшее значение.

К концу первого года жизни размеры железы значительно увеличиваются (масса органа достигает 4–5 г). В то же время известно, что неадекватная по качественному и количественному составу пища (по отношению к возрасту) требует для поддержания пищеварения использования ферментных препаратов поджелудочной железы.

Для детей характерна богатая васкуляризация органа и более значительное развитие соединительнотканых структур, что создает условия для отека тканей железы и нарушения оттока (секрета) при различных патологических состояниях. Назначение ферментов создает функциональный покой органа.

Имеется сложная регуляция секреции ферментов поджелудочной железы, которая зависит от компонентов пищи, нейрогуморальных взаимодействий, среди которых ведущую роль имеют регуляторные пептиды. Двенадцатиперстная кишка продуцирует рилизинг-пептиды секретина и холецистокинина, соматостатин, секретин, энкефалин, панкреатический полипептид и ряд других веществ. В настоящее время в интрапанкреатических ганглиях обнаружено более 20 стимуляторов и ингибиторов, в основном это пептиды [2]. Так, химоденин сти-

Для корреспонденции:

Мухина Юлия Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая курсом гастроэнтерологии и диетологии факультета усовершенствования врачей

Российского государственного медицинского университета

Адрес: 103001, Москва, ул. Садово-Кудринская, 15, корп. 6

Телефон: (095) 254-8788

Статья поступила 05.03.2004 г., принята к печати 22.06.2004 г.

мулирует секрецию химотрипсина, натрий – секрецию амилазы, нейротензин – липазы, холецистокинин и ацетилхолин – трипсина. Изменение соотношения регуляторных пептидов влияет на разные параметры секреции железы. Кальций увеличивает внутриклеточный синтез ферментов [3]. Наиболее высокая активность сока поджелудочной железы связана с выработкой протеолитических ферментов, которые синтезируются в неактивном состоянии, и их выходом в протоковую систему. В результате влияния дуоденазы и энтеропептидазы в тонкой кишке происходит переход трипсина, химотрипсина, эластазы, карбоксипептидазы в активные формы и расщепление белков до пептидов и аминокислот. Совместное действие трипсина и химотрипсина дает гораздо более высокий гидролитический эффект, чем сумма эффектов отдельных ферментов. Гидролиз пептидов продолжают карбоксипептидазы и кишечные аминопептидаза и дипептидаза. Исходя из вышесказанного, ясно, что лишь совместное действие протеолитических ферментов обеспечивает полноценный гидролиз белка [4]. Недостаточный гидролиз может быть связан как с нарушениями формирования проэнзимов, так и их активации.

Панкреатическая липаза – по сути единственный фермент, расщепляющий пищевые триглицериды. Липаза действует на поверхности жировых капель, поэтому эмульгирование жира с помощью желчных кислот и их солей имеет большое значение для его переваривания. Этот фермент специфичен в своей активности, гидролизует только триглицериды в эмульгированном состоянии. В отличие от протеолитических ферментов липаза не повреждает ациноцит и другие клетки железы, ее активность повышают соли кальция, натрия, хлор и соли желчных кислот. Активность липазы в кишечном гидролизе зависит от работы колипазы [1]. Последняя связывается с липазой в присутствии желчных кислот и, с одной стороны, повышает ее активность, а с другой – создает оптимальное значение pH для действия фермента, понижая его с 9,0 до 6,0–7,0, т.е. до естественной кислотности химуса в начальных отделах тонкой кишки. Колипаза также предотвращает абсорбционный транспорт липазы в составе химуса. В настоящее время описаны состояния, когда недостаточное расщепление жира обусловлено не снижением продукции липазы, а уменьшением ее активности при нарушениях колипазной активности. Липазная активность увеличивается в течение первого года жизни. Таким образом, полная недостаточность может формироваться как при нарушениях синтеза ферментов, так и при нарушениях поступления желчных кислот и их солей, а также колипазы. Поэтому лечебная тактика может включать не только использование ферментных препаратов, содержащих достаточный уровень липазы, но и дополнительное введение желчных кислот и колипазы.

Амилаза гидролизует α -1-4-гликозидные связи полисахаридов, в результате чего образуется мальтотриоза, солодовый сахар, декстрин. Оптимум pH для фермента составляет 7,0, активность зависит от присутствия ионов хлора [5].

Ионный состав панкреатического сока зависит от деятельности протоковой системы, которая выстлана дуктальными панкреоцитами. Последние обеспечивают секрецию воды и электролитов, среди которых значительную часть составляют гидрокарбонаты. В настоящее время доказано, что протоковая система, имеющая систему клапанов, принимает участие в саморегуляции панкреатической секреции с помощью ре-

цепторного аппарата протоков и их клеток, которые продуцируют регуляторные пептиды.

Концентрация хлоридов в панкреатическом соке обратно пропорциональна концентрации гидрокарбонатов. Ионы гидрокарбонатов транспортируются в просвет протоков посредством обмена с ионами хлора через специальный мембранный канал. Так, муковисцидоз сопровождается тяжелой экзокринной недостаточностью железы, что связано с генными мутациями, влияющими на мембранный транспорт хлора.

Электролиты панкреатического секрета выполняют несколько функций – ощелачивание кислого желудочного содержимого в тонкой кишке, перевод желудочного пищеварения в кишечное, инактивацию пепсина. В этих процессах участвуют и компоненты желчи. При сохранении пепсином своей активности в двенадцатиперстной кишке происходит разрушение ферментных белков поджелудочной железы [6]. Электролиты сока определяют оптимум для гидролиза нутриентов с помощью ферментов, ионы кальция и хлора повышают активность ряда панкреатических энзимов. Основным стимулятором секреции гидрокарбонатов и воды дуктулоцитами – секретин. Понижают секреторную активность глюкагон, субстанция Р, соматостатин, простагландин Е, пептид $\gamma\gamma$, вазопрессин, кальцитонин, адреналин [7].

Панкреатическая недостаточность сопровождается определенными клиническими симптомами: неустойчивый стул, диарея, стеаторея, метеоризм, тошнота, повторяющаяся рвота, особенно после приема жирной пищи, боли в животе, повышение или снижение аппетита, уменьшение физической активности, снижение массы тела и проявления дефицита жирорастворимых витаминов (D, A, E, K) разной степени выраженности.

Экзокринная недостаточность может быть первичной или вторичной. Первичная недостаточность наблюдается при врожденных и наследственных заболеваниях железы (агенезия и гипоплазия поджелудочной железы, синдром Швахмана–Даймонда, синдром Иохансона–Близара, изолированный дефицит трипсина, липазы, амилазы). Вторичная – формируется после перенесенных воспалительных заболеваний железы, при нарушении активности ферментов в слизистой оболочке тонкой кишки, активирующих панкреатические энзимы (недостаточность дуоденазы, энтерокиназы); в результате значительного закисления дуоденального содержимого при язвенной болезни, гастродуоденитах и нарушениях моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что приводит к инактивации ферментов, снижению продукции холецистокинина, нарушению выработки рилизинг-пептидов холецистокинина и секретина; при болезнях желчевыводящих путей, тонкой, толстой кишки, при аллергических заболеваниях [4, 7].

Первичная недостаточность при муковисцидозе может проявляться в различном возрасте и имеет соответствующие особенности клинической картины [8]. Наиболее тяжелые проявления наблюдаются у новорожденных – кишечная непроходимость (мекониевый илеус). У детей грудного возраста могут иметь место чередование запора и диареи, стеаторея, выпадение слизистой оболочки прямой кишки, неустойчивая динамика весовой кривой, признаки дефицита витамина D, остеопения. При лабораторном исследовании выявляется стеаторея первого типа, высокая экскреция триглицеридов, снижение активности ферментов поджелудочной железы в дуоденальном

содержимом, повышение уровня натрия и хлора в потовой пробе. Кроме того, выявляется ген муковисцидоза.

Выраженная недостаточность секреции поджелудочной железы у больных синдромом Швахмана–Даймонда сочетается с панцитопенией, поражением костной системы и других органов. Клинические проявления могут напоминать муковисцидоз, но секреция жидкости и электролитов (бикарбонатов, хлоридов), панкреатического сока у них не нарушена. У этих детей имеется снижение массо-ростовых показателей по сравнению с возрастными нормами, иногда очень значительное.

Больные муковисцидозом и синдромом Швахмана–Даймонда требуют постоянного лечения ферментными препаратами. Наиболее предпочтительны микрокапсулированные препараты (Креон 25 000, Панцитрат 25 000), имеющие фиксированную высокую липолитическую активность [9]. Дети старше 1-го года получают 2000–6000 ЕД/кг массы тела в сутки. Доза выше 3000 ЕД на 1 прием пищи требует дополнительного обследования органов ЖКТ для исключения других причин, формирующих недостаточность пищеварения (патология желчевыводящих путей, тонкого кишечника и др.). Больным муковисцидозом для улучшения пищеварения часто требуется коррекция желчегонными препаратами. С этой целью используются препараты урсодезоксихолевой кислоты в дозе 15–30 мг/кг массы тела в сутки, оказывающие холеретическое и мембраностабилизирующее действие.

Использование современных ферментных препаратов в качестве заместительной терапии позволило существенно расширить диету больных, использовать высокое содержание жировых нутриентов, что улучшает физическое развитие детей и влияет на качество и длительность жизни.

Изолированная недостаточность липазы начинает проявляться при искусственном или смешанном вскармливании. Появляется стеаторея, вид фекалий светлый, типа «топленого масла», формируется дефицит жирорастворимых витаминов, отмечается снижение массы тела, темпов роста.

Более тяжелые клинические проявления отмечаются при дефиците трипсиногена. У таких больных формируются признаки белковой недостаточности, дефицит массы тела, снижение иммунного ответа, вплоть до развития септического состояния, отеки. Стул у больных жидкий, водянистый с резким, неприятным запахом [5].

Требуется дифференциальный диагноз с недостаточностью дуоденазы и энтерокиназы, состояниями, связанными со снижением активности кишечных ферментов, которые активизируют трипсиноген-дуоденазы и энтерокиназы. При схожести клинических проявлений диагноз устанавливается по лабораторным исследованиям активности соответствующих ферментов в дуоденальном содержимом или биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки.

Следует различать два режима назначения ферментных препаратов: для заместительной терапии, когда препарат назначается одновременно с пищей, и для купирования болевого синдрома, в этом случае ферментный препарат назначается в промежутке между приемами пищи. Известно, что механизм отрицательной обратной связи реализуется через расщепление трипсином холецистокинин-рилизинг-пептида, от которого зависит образование холецистокинина – главного стимулятора выработки ферментов ацинарными клетками. В физиологических условиях механизм отрицательной обрат-

ной связи постоянно функционирует в период между приемами пищи, предотвращая выброс эндогенных ферментов поджелудочной железы. В том случае, когда в двенадцатиперстную кишку поступает пища, трипсин, как и все остальные ферменты, связывается с химусом и участвует в его переваривании. В результате концентрация холецистокинин-рилизинг-пептида увеличивается и происходит выброс ферментов. После завершения переваривания избыток трипсина снова начинает расщеплять холецистокинин-рилизинг-пептид, и происходит торможение активности поджелудочной железы.

Таким образом, если ферментный препарат назначается одновременно с приемом пищи (что обычно и происходит) в индивидуально подобранной дозе, то торможения функции поджелудочной железы не происходит, поскольку весь панкреатин перемешивается и связывается с пищей. Для купирования болевого синдрома ферментный препарат назначают в межпищеварительный период, и эффективность купирования болевого синдрома будет определяться содержанием протеаз в препарате.

Панкреатиты (острый, хронический, наследственный) могут приводить к деструктивным изменениям ацинарной ткани с развитием очагового или диффузного фиброза. В результате формируется разной степени выраженности панкреатическая недостаточность, что обуславливает необходимость заместительной терапии. Учитывая, что при панкреатитах частым клиническим проявлением является боль, работами А.В.Охлобыстина (2001) и В.Т.Ивашкина с соавт. (2001) было показано, что введение препаратов в этеросолюбилой форме обеспечивает купирование болей и панкреатической недостаточности. Уменьшение собственной панкреатической секреции создает функциональный покой поджелудочной железе в силу разрушения рилизинг-пептидов холецистокинина и секретина [6, 10].

Вторичная недостаточность поджелудочной железы встречается при многих заболеваниях пищеварительного тракта, особенно при гастродуоденитах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, желчнокаменной болезни, аномалиях развития желчных путей. Эти состояния чаще всего сопровождаются повышением интрадуоденального давления и, как следствие, гипертензией в главном панкреатическом протоке и повреждением его эпителия с высвобождением цитокиназы, активатора трипсиногена.

При дисфункции сфинктера Одди, гипомоторных дискинезиях желчевыводящих путей, снижении эндогенной стимуляции желчными кислотами панкреатической секреции формируется асинхронное поступление желчи, панкреатического сока и пищи в тонкую кишку. Прослеживается взаимосвязь недостаточности липаз и изменения растворимости жиров. При заболеваниях, сопровождающихся холестазом (болезнь Байлера, аномалии развития желчевыводящих путей, желчнокаменная болезнь), формируется стеаторея смешанного характера. В этих случаях целесообразно использовать микрокапсулированные ферменты в сочетании с препаратами, имеющими желчегонный эффект (содержащими урсодезоксихолевую кислоту).

Способы диагностики внешнесекреторной панкреатической недостаточности:

1. Копрологическое исследование – доступный и дешевый метод выявления экзокринной недостаточности, когда выяв-

ляется большое количество мышечных волокон, крахмала, клетчатки, нейтрального жира;

2. Оценка суточной экскреции жиров;

3. Тонкослойная хроматография липидов кала, выявляющая высокую экскрецию триглицеридов и позволяющая уточнить тип стеатореи;

4. Определение активности трипсина, амилазы, липазы в дуоденальном содержимом после завтрака. Наиболее распространен тест Лунда (стимулирующий завтрак – смесь сухого молока, растительного масла и глюкозы, растворенных в 500 мл воды: 6% жира, 5% белка, 15% углеводов). Возможно проведение панкреозимин-секретинного теста, как наиболее объективного метода оценки секретиции. Однако метод является инвазивным (зондирование и внутривенное введение препаратов) и дорогостоящим;

5. Оценка протеолитической активности может проводиться по содержанию фермента эластазы-1 (Э-1) в кале. Этот фермент является высокоспецифичным для поджелудочной железы, не метаболизируется в кишечнике, в отличие от амилазы и липазы, и объективно отражает экзокринную функцию. Определение Э-1 проводится иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител. В норме активность Э-1 составляет более 200 мкг/г кала. Снижение уровня свидетельствует о развитии панкреатической недостаточности. На современном этапе это наиболее информативный метод для выявления экзокринной недостаточности. При проведении этого исследования отмена ферментных препаратов не обязательна.

В настоящее время для коррекции панкреатической недостаточности предложены новые препараты, которые являются безопасными и эффективными.

Для достаточного терапевтического эффекта препараты должны отвечать ряду требований:

- иметь достаточную активность ферментов, которые будут обеспечивать гидролиз нутриентов в кишке;
- форма препарата должна быть устойчивой к действию соляной кислоты и пепсина;
- оптимум действия должен лежать в интервале pH 4–7;
- пассаж препарата должен осуществляться вместе с пищей (размер гранул не должен превышать 2 мм);
- быстрое высвобождение ферментов в проксимальных отделах тонкой кишки;
- отсутствие желчных кислот в составе препаратов.

В практической медицине используется большое количество ферментных препаратов. Лекарственные формы, которыми они представлены, весьма разнообразны – порошок, таблетки, капсулы с основным действующим началом панкреатических ферментов – панкреатином. Введение ферментов в форме порошка, таблеток имеет ряд недостатков, так как ферментные компоненты препаратов подвергаются воздействию кислого желудочного сока и его ферментов, которые снижают их гидролитическую активность. С другой стороны, попадание ферментов в двенадцатиперстную кишку из этих двух форм лекарственных препаратов происходит быстрее, что способствует разрушению регуляторных рилизинг-пептидов (секретина и холецистокинина), в результате чего происходит уменьшение панкреатической секреции и более быстрое снятие болевого синдрома [11]. В то же время для купирования выраженной секреторной недостаточности липазы,

амилазы, трипсина эти формы могут быть недостаточными по своей активности, так как ферментативные компоненты лекарств инактивируются при низких значениях pH и под воздействием ферментов желудочного сока. Капсулы, содержащие микрогранулы (Креон 10 000, Креон 25 000), наиболее эффективны при панкреатической недостаточности – ферменты высвобождаются лишь в щелочной среде двенадцатиперстной кишки при pH > 5,5, при этом они не разрушаются гидролитическими ферментами желудка. Кроме того, нужно отметить синхронный гастродуоденальный транспорт, так как минимикросферы имеют диаметр менее 2 мм, что позволяет эффективно расщеплять компоненты пищи. В случаях выраженного заклинивания просвета двенадцатиперстной кишки или зажелачивания в желудке активность ферментных структур не проявляется в полном объеме и тогда они должны использоваться в комбинации с другими препаратами (например, с блокаторами протонной помпы).

По составным компонентам ферментные препараты можно разделить на 3 группы. К первой группе относятся лекарственные средства, которые содержат только панкреатин (протеаза, липаза, амилаза). Они изготавливаются как из поджелудочной железы крупного рогатого скота или свиньи, так и из растительного сырья (Солизим, Ораза). Последние имеют более высокую кислотоустойчивость, но их активность существенно ниже, и подбор дозы препарата при панкреатической недостаточности бывает очень затруднительным.

Во вторую группу входят препараты, в которых наряду с панкреатином представлены компоненты желчи (Фестал, Дигестал, Энзистал). Желчные кислоты повышают холеретический и холекинетический эффект, усиливают секрецию поджелудочной железы, моторику кишечника. Эти препараты эффективны, когда необходимо усилить сократительную способность желчного пузыря, при гипоацидных гастритах, запорах. Препараты не применяются или имеют ограниченное применение при обострении хронического панкреатита, остром панкреатите, холестатических заболеваниях, циррозах печени, воспалительных заболеваниях кишечника, язвенной болезни. При использовании указанных препаратов желчные кислоты могут оказывать токсический эффект. При необходимости включения желчных кислот в комплексную терапию можно использовать препараты урсодезоксихолевой кислоты, которые имеют меньшее количество нежелательных эффектов при указанных состояниях.

Третья группа – препараты, в которые входят панкреатин и адсорбенты (Симетикон, Диметикон, Панкреофлат). Они используются при сочетании секреторной недостаточности поджелудочной железы с синдромом раздраженного кишечника, функциональной диспепсией и другими дисфункциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта, сопровождающимися выраженными признаками вздутия кишечника, метеоризмом.

В педиатрической практике при симптомах панкреатической недостаточности наиболее часто используется микросферический препарат Креон (Solvay Pharma, Германия). Эта лекарственная форма, как было отмечено выше, отличается высокой кислотоустойчивостью, обеспечивает быстрое высвобождение ферментов при pH > 5,5, имеет стабильную активность липазы, колипазы. Используются две формы – Креон 10 000 и Креон 25 000, различающиеся активностью. Кре-

он 10 000 содержит 10 000 единиц pHur липазы, 8000 единиц pHur амилазы, 600 единиц pHur протеаз. Креон 25 000 содержит 25 000, 18 000 и 1000 единиц pHur каждого компонента соответственно.

В настоящее время подбор дозы препаратов осуществляется по предложенной J.M.Walters, J.M.Littlewood схеме: на первом году жизни на 120 мл молочной смеси используется 2500–3333 ЕД липазы ($\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{3}$ капсулы) Креона 10 000 или на 1 г пищевых жиров 400–800 МЕ липазы. Максимальная суточная доза – не более 10 000 липазы на 1 кг массы тела. Детям старше 1 года – 1–2 капсулы на основной прием и $\frac{1}{2}$ –1 капсула при меньших количествах пищи, но не более 15 000–20 000 ЕД липазы на 1 кг массы тела в сутки [12]. Подбор адекватной дозы заместительной терапии при панкреатической недостаточности имеет ряд практических сложностей и носит эмпирический характер. Следует также помнить, что липолитическую и амилалитическую функции могут осуществлять также ферменты, имеющие внепанкреатическое происхождение. Контролем адекватной дозы ферментных препаратов может служить копрограмма, липидограмма и динамика клинических симптомов. Длительность назначения препаратов может быть очень вариабельной. Дети с тяжелыми проявлениями недостаточности железы (муковисцидоз, синдром Швахмана–Даймонда) получают постоянную заместительную терапию панкреатическими ферментами.

В настоящее время имеются указания, что при приеме панкреатических ферментов в больших дозах существует порог эффективности ферментов (липазы), при достижении которого дальнейшее повышение дозы не приводит к уменьшению стеатореи. В определенной степени этот эффект связан с разрушением липазы ферментного препарата содержащимися в нем протеазами [10, 11].

Дисфункция сфинктера Одди, возможность развития дуодено-панкреатического рефлюкса и заброс в просвет протока ферментов, активизирующих трипсиноген (дуоденаза, энтерокиназа) приводят к образованию большого количества трипсина, который разрушает дуктулоциты и панкреоциты; активизация кининов в последующей реакции формирует интерстициальный отек железы. Высокая активность трипсина активизирует другие ферменты протеолитического действия (проэластазу, химотрипсиноген, прокарбоксипептидазу), а также создает условия для действия липолитических ферментов (фосфолипаза А). В этих случаях необходимо сочетать ферментные препараты с регуляторами моторики желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей (мебеверин и другие) [1, 11].

Особенность панкреатической недостаточности при болезнях желчевыводящих путей связана с выраженной стеатореей. Недостаток желчных кислот вызывает снижение продукции желчи и секреции сока поджелудочной железы. Желчные кислоты повышают сократительную способность желчного пузыря, усиливают моторику кишечника.

Повышения эффективности ферментной терапии можно добиться с помощью соблюдения ряда условий введения препаратов:

1. Режим дозирования – количество препарата должно соответствовать количеству поступающей пищи – при больших объемах последней доза фермента должна быть увеличена.

2. Для купирования стеатореи не следует повышать протеолитическую активность химуса (использовать препараты, содержащие желудочные ферменты – Ацидопепсин, Пепсидил, Абомин и другие).

3. Эффективность препарата повышается при использовании антисекреторных препаратов.

4. Из диеты больного исключаются продукты, богатые клетчаткой, так как она снижает активность ферментов.

5. Использование антацидных препаратов, содержащих магний и кальций, снижает эффективность ферментов [6, 11].

Побочные эффекты ферментной терапии при использовании Креона отмечаются достаточно редко. Однако следует помнить о возможных аллергических реакциях на белок (свиной), особенно в группе детей, имеющих пищевую аллергию.

Имеются данные литературы о возникновении у детей, страдающих муковисцидозом, фиброзирующей колонопатии на фоне приема сверхвысоких доз Панцитрата (более 10 000 ЕД липазы/кг) [13, 14]. Однако работ, основанных на принципах доказательной медицины и подтверждающих эти данные, в настоящее время нет.

Литература

1. Коротько Г.Ф. Секрция поджелудочной железы. М., Триада, 2002; 224.
2. Chey W.Y., Chang T. Neural regulation of exocrine pancreatic secretion. *Pancreatol* 2001; 1(4): 320–35.
3. Elta Y.H. Exocrine pancreatic secretion, pain and malabsorption. In P.Y.Lankish, E.P.Di Magno, eds. *Pancreatic Disease*. Springer 1998; 102–11.
4. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Малова Н.Е. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы. *Вопросы современной педиатрии* 2003; 2(5): 44–50.
5. Цветкова Л.Н. Панкреатическая недостаточность у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2003; 2(3): 60–6.
6. Охлобыстин А.В. Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии* 2001; XI(2): 34–8.
7. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Коваленко А.А., Карпина Л.М. Экзокринная панкреатическая недостаточность у детей. Современные пути диагностики и лечения. *Вопросы современной педиатрии* 2003; 2(6): 38–42.
8. Каширская Н.Ю., Капранов И.Р. Поражение органов пищеварения и их коррекция при муковисцидозе. *Русский медицинский журнал* 1997; 5(14): 882–9.
9. Карамышева Е.И., Лобанова Е.Т. Использование панцитрата в заместительной терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы (Аналитический обзор). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2002; 4: 47–50.
10. Ивашкин В.Т., Охлобыстин А.В., Баярмак Н. Эффективность микрокапсулированных ферментов, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, при хроническом панкреатите. *Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии* 2001; XI(5): 15–9.
11. Охлобыстин А.В., Буклис Э.Р. Пищеварительные ферменты в гастроэнтерологии. *Consilium medicum*. 2003; 5(6): 322–7.
12. Walters M.P., Littlewood J.M. Pancreatic preparations used in the treatment of cystic fibrosis – lipase content and in vitro release. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 433–40.
13. Stevens J.C., Maguiness K.M., Hollingsworth J., et al. Pancreatic enzyme supplementation in cystic fibrosis patients before and after fibrosing colonopathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26(1): 80–4.
14. FitzSimmons S.C., Burkhart G.A., Borowitz D., et al. High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997; 336(18): 1283–9.