

О.С. Гундобина, Е.В. Комарова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Применение ферментных препаратов в педиатрии

В ДАННОЙ СТАТЬЕ РАССМАТРИВАЕТСЯ ОДНА ИЗ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ ДЕТСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ — НАРУШЕНИЕ СЕКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ЕЕ ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, А ТАКЖЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ. ПРЕДСТАВЛЕНЫ ТРЕБОВАНИЯ, КОТОРЫМ ДОЛЖНЫ СООТВЕТСТВОВАТЬ ФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ЧТОБЫ ЭФФЕКТИВНО КОРРИГИРОВАТЬ ЭКЗОКРИННУЮ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. АВТОРЫ ЗНАКОМЯТ С ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫМ ПРЕПАРАТОМ ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ ЭТОЙ ЦЕЛИ, ДЕМОНИСТРИРУЮТ СВОЙСТВА, ПОЗВОЛЯЮЩИЕ ДОСТИЧЬ ТАКОГО РЕЗУЛЬТАТА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЭКЗОКРИННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ЛЕЧЕНИЕ, ФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Гундобина Ольга Станиславовна,
кандидат медицинских наук,
заведующая отделением
восстановительного лечения детей
с болезнями органов пищеварительной
системы НИИ профилактической
медицины и восстановительного лечения
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. 8 (499) 134-02-76
Статья поступила 11.02.2008 г.,
принята к печати 14.08.2008 г.

Своевременная диагностика и терапия заболеваний поджелудочной железы у детей являются одной из наиболее сложных проблем клинической гастроэнтерологии. В настоящее время достоверных сведений о частоте патологии поджелудочной железы в детском возрасте нет. Практика показывает, что, с одной стороны, отмечается определенная тенденция к нарастанию частоты этих заболеваний, с другой — распознавание их представляет значительные трудности и вне специализированных учреждений нередко сопровождается диагностическими ошибками. Существует множество причин, приводящих к нарушению экскреторной функции поджелудочной железы. В зависимости от механизма, лежащего в основе развития внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, выделяют абсолютную панкреатическую недостаточность, развивающуюся при уменьшении объема функционирующей паренхимы поджелудочной железы, и относительную, обусловленную причинами, непосредственно не связанными с поджелудочной железой [1, 4, 5]:

- незрелость поджелудочной железы;
- деструкция ацинарных клеток (снижение синтеза ферментов);
- обструкция панкреатического протока, нарушающая поступление панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку;
- снижение секреции бикарбонатов эпителием протоков поджелудочной железы, приводящее к закислению содержимого двенадцатиперстной кишки до pH 4,0 и ниже, в результате чего происходит денатурация панкреатических ферментов и преципитация желчных кислот;
- недостаточность активации ферментов вследствие дефицита энтерокиназы и желчи;
- дискинезия двенадцатиперстной и тонкой кишки, вследствие чего наблюдается нарушение смешивания ферментов с пищевым химусом;
- нарушение кишечного микробиоценоза (инактивация и разрушение ферментов);
- гипобальбуемия вследствие дефицита белка в пище (нарушение синтеза ферментов);
- воздействие лекарственных препаратов или токсическое отравление различными веществами;
- метаболические нарушения;
- сосудистые нарушения и травмы поджелудочной железы;
- инфекционные и паразитарные заболевания.

O.S. Gundobina, E.V. Komarova

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

Application of enzymatic medications in pediatrics

THE ARTICLE CONSIDERS ONE OF THE TOPICAL ISSUES OF CHILDREN'S GASTROENTEROLOGY — DISTURBANCE OF THE PANCREAS FUNCTIONING, ITS POSSIBLE REASONS AND CLINICAL MANIFESTATIONS, AS WELL AS DIAGNOSTICS AND TREATMENT ISSUES. THE ARTICLE CONSIDERS THE REQUIREMENTS FOR ENZYMATIC MEDICATIONS TO EFFICIENTLY CORRECT THE EXCRETORY INSUFFICIENCY OF THE PANCREAS. THE AUTHORS DESCRIBE A HIGH-PERFORMANCE MEDICATION FOR THIS CASE, DEMONSTRATE ITS FEATURES.

KEY WORDS: EXCRETORY INSUFFICIENCY PANCREAS, TREATMENT, ENZYMATIC MEDICATIONS, CHILDREN.

Указанные состояния приводят к уменьшению или прекращению выделения эндогенных панкреатических ферментов в проксимальные отделы тонкой кишки. В результате чего поступающая пища не может быть адекватно расщеплена и абсорбирована, что способствует развитию клинической картины заболевания.

Первичный хронический панкреатит у детей, в отличие от взрослых, встречается редко. Чаще заболевание является исходом острого панкреатита, развивается после острых инфекционных болезней (эпидемического паротита, других острых вирусных инфекций) и особенно травм живота. Редко причинами его могут быть муковисцидоз, гиперлипидемии, дефицит α_1 -антитрипсина, желчнокаменная болезнь, аномалии сфинктера Одди и устья протока поджелудочной железы, нарушение взаиморасположения общего желчного и панкреатического протоков. К числу факторов риска хронического панкреатита у детей относят лекарственные (тетрациклинами, стероидными гормонами) поражения поджелудочной железы, описторхозную инвазию. Одним из ведущих факторов развития заболевания является активация панкреатических ферментов в протоках и паренхиме железы, что приводит к возникновению отека, некроза и последующему фиброзу с экзокринной и эндокринной недостаточностью [4].

Хронический панкреатит обычно развивается постепенно и характеризуется наличием латентной (субклинической) стадии, во время которой отмечаются ухудшение самочувствия, диспептический синдром (снижение аппетита, тошнота). Затем появляется боль в верхнем отделе живота (преимущественно в околопупочной области), прогрессивно нарастающая, усиливающаяся после приема пищи и физической нагрузки и ослабевающая в положении сидя при наклоне туловища вперед. У значительной части детей отмечается иррадиация боли в поясницу, нижнюю часть спины; опоясывающая боль в детском возрасте наблюдается редко. Продолжительность болевых приступов различна: от нескольких часов до нескольких суток, иногда они перемежаются достаточно длительными безболевыми периодами [10]. Позднее присоединяются изменения со стороны кишечника, обусловленные развитием синдрома нарушенного всасывания с диареей и панкреатической стеатореей, о чем свидетельствует появление «жирного» блестящего кала, трудно смываемого со стенок унитаза. Кал, особенно в начальных стадиях и при легком течении заболевания, может оставаться оформленным, иногда отмечается склонность к запору. На фоне болевого и диспептического синдромов всегда наблюдаются признаки хронической интоксикации: общая слабость, повышенная утомляемость, головная боль, эмоциональная лабильность, реже — повышение температуры тела. У больных иногда снижается масса тела (у некоторых детей во время обострения заболевания потеря массы тела весьма значительна). Следует подчеркнуть, что клиническая картина хронического панкреатита у детей весьма вариабельна и во многом определяется периодом заболевания, тяжестью процесса, степенью гиперферментемии, наличием осложнений и сопутствующих заболеваний.

Обострение хронического панкреатита следует дифференцировать с острым панкреатитом, в основе которого лежит активация панкреатических ферментов, обуславливающая аутолиз железы с развитием реактивного воспаления и токсемии. Острый панкреатит у детей протекает по типу интерстициального, реже — геморрагического, при наличии инфекции он может трансформироваться в гнойный панкреатит. Острый отек поджелудочной железы при интерстициальном панкреатите обуславливает развитие болевого синдрома, заставляющего ребенка принять вынужденное положение: на левом боку или коленно-локтевое [3]. При этом характерно несоответствие между интенсивным характером боли и результата-

ми пальпации: живот остается мягким, доступным пальпации; характерные для заболевания болевые зоны и мышечная защита отсутствуют. В большинстве случаев процесс ограничивается воспалением без развития некроза.

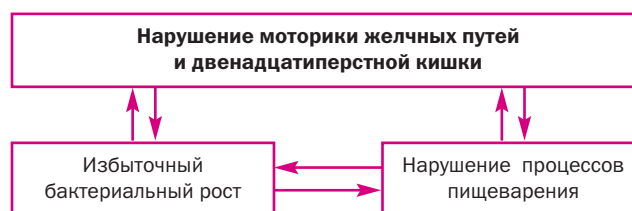
Наиболее часто в педиатрии изменения со стороны поджелудочной железы носят функциональный характер, возникают вторично и характеризуются слабовыраженной клинической симптоматикой. При этом воспалительные изменения в железе отсутствуют, процесс развивается по типу висцеро-висцерального рефлекса и ограничивается преходящим отеком. Как правило, панкреатопатия вызывается приемом «необычной» пищи, ее избыточным количеством или временными расстройствами функционирования поджелудочной железы, связанными с заболеваниями гастродуоденальной зоны, гепатобилиарной системы и патологией со стороны тонкой и толстой кишки (рис.) [2].

Клинически панкреатопатия проявляется кратковременной болью, преимущественно в левом подреберье, снижением аппетита, иногда — неустойчивым стулом, стеатореей, реже — креатореей. Область левого реберно-позвоночного угла, куда проецируется и непосредственно прилежит забрюшинно расположенная поджелудочная железа, иногда слегка напряжена и чувствительна при пальпации.

По данным исследований, проводимых в НЦЗД РАМН, реактивные изменения поджелудочной железы наблюдались у 33% детей с хроническим запором, в 68% случаев — при целиакии и у 38% детей, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. В работе Зайцевой О.В., Вовк А.Н. (2003 г.) показано, что панкреатопатия диагностируется у 64% детей с дискинезией желчевыводящих путей [6]. В настоящее время (по литературным данным) большое влияние уделяется проблеме взаимосвязи хеликобактериоза и реактивных изменений поджелудочной железы. Экспериментальные работы показали, что вакуолизирующий токсин хеликобактерий ингибирует выработку ферментов поджелудочной железы. Очевидно, именно этим объясняется частое сочетание заболеваний, ассоциированных с хеликобактериозом, с проявлениями панкреатической недостаточности.

В оценке состояния поджелудочной железы важное значение придается определению активности панкреатических ферментов в крови и моче. При панкреатопатии содержание амилазы в крови и диастазы в моче в большинстве случаев не изменяется или возрастает незначительно, в то время как при остром панкреатите эти показатели могут увеличиваться в 10 и более раз. Частота обнаружения гиперферментемии зависит от фазы болезни и сроков поступления пациента в стационар [4]. Широкое распространение получило определение фекальной эластазы-1, которая не разрушается при пассаже через кишечник и не изменяется на фоне приема панкреатических ферментов. Иммуноферментный метод диагностики эластазы-1 является информативным высокоспецифичным (93%), позволяющим оценить степень нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Уровень эластазы в норме составляет 200–550 мкг/г кала, при умеренной экзокринной недостаточности ее содержание в пределах от 200 до 100 мкг/г, при тяжелой степени — менее 100 мкг/г [10].

Рис. Нарушение моторики желчных путей и двенадцатиперстной кишки



Самым доступным методом диагностики функциональных нарушений поджелудочной железы является микроскопия фекального мазка. При наличии внешнесекреторной недостаточности, сопровождающейся дефицитом или снижением активности панкреатических ферментов, нарушается процесс расщепления и всасывания пищевых веществ в кишечнике, что характеризуется повышенным содержанием нейтрально жира, непереваренных мышечных волокон, жирных кислот, мыл и крахмальных зерен в кале [1,8].

Ультразвуковое исследование поджелудочной железы позволяет выявить увеличение размеров поджелудочной железы; изменение эхоплотности (отек, уплотнение); наличие гиперэхогенных образований; оценить состояние вирсунгова протока. Этот метод используется также для контроля за течением заболевания и для выявления осложнений [10].

При выявлении симптомов, свидетельствующих об экзокринной недостаточности поджелудочной железы, необходимо рано, до развития мальабсорбции, начать заместительную терапию панкреатическими ферментами [9]. 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 настоящее время ферментные препараты,

используемые в клинической практике, должны отвечать определенным требованиям:

1. Оптимальный состав ферментов в физиологической пропорции

- содержание достаточного количества активных пищеварительных ферментов.

2. Действующее начало (панкреатин) должно достичь точки приложения (двенадцатиперстной кишки), не подвергаясь разрушению, и проявлять свою активность только в кишечнике

- оптимум действия 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.

3. Эффект препарата должен развиваться с началом поступления пищи в двенадцатиперстную кишку

- быстрое и 100% высвобождение ферментов в двенадцатиперстной кишке.

4. Безопасность

- хорошая переносимость;
- нетоксичность;
- отсутствие существенных побочных реакций.

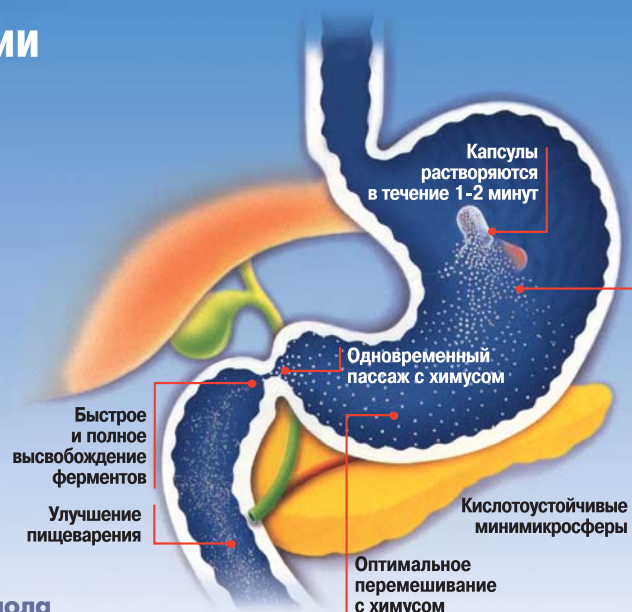
Современной лекарственной формой, созданной для лечения пациентов с нарушениями процессов пищеварения, является ферментный препарат Креон, содержащий минимикросферы. Максимальная эффективность препарата обеспечивается за счет [2]:

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



**SOLVAY
PHARMA**

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
тел.: (495) 411-6911, факс: (495) 411-6910
E-mail: info@solvay-pharma.ru
Http://www.solvay-pharma.ru
Http://www.mucoviscidos.ru, Http://www.gastrosite.ru

Таблица. 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

- желатиновой капсулы, которая быстро растворяется в кислой среде желудка, что обеспечивает равномерное 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 Креона 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 чего 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. 1). 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 — ее следует принимать сразу же после приготовления. Размельчение или разжевывание минимикросфер, а также добавление их к пище с pH выше 5,5 приводит к разрушению оболочки, защищающей от действия желудочного сока.

Важно обеспечить постоянное достаточное поступление жидкости в организм, особенно в период повышенной потери жидкости. Недостаточная гидратация может привести к обострению запора.

Обычная начальная дозировка Креона 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 грамм 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 Креон 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 недель 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 [2].

Таким образом, Креон является безопасным и эффективным лекарственным средством, улучшающим состояние больных при диспепсии.

Препараты, содержащие панкреатические ферменты в виде минимикросфер, могут применяться как постоянно (в качестве заместительной терапии), так и однократно, при пищевой нагрузке. Принимать Креон могут и здоровые люди с периодически возникающими жалобами на «дискомфорт» после приема жирной пищи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы. Корвина Н.А., Захарова И.Н., Малова Н.Е. // Вопросы современной педиатрии. — 2003. — Т. 2, № 5. — С. 23.
2. Креон. Научная монография. — Solvay Pharma. 2003.
3. Щербатов П.Л. Ферментные препараты в педиатрической практике // Вопросы современной педиатрии. — 2003. — № 1. — С. 78–80.
4. Баранов А.А., Климанская Е.В., Римарчук Г.В. Детская гастроэнтерология (избранные главы). — М., 2002. — С. 390–423.
5. Бельмер С.В., Гасилова Т.В. и др. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у детей: методы диагностики и коррекции (методические аспекты). — М., 2001. — С. 12.
6. Зайцева О.В., Вовк А.Н. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта у детей: современный взгляд на проблему // Consilium medicum. — 2003. — Т. 5, № 9. — С. 34.
7. Охлобыстин А.В. Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — № 2. — С. 34–38.
8. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Рекомендации к назначению ферментных препаратов при синдромах нарушенного пищеварения и всасывания // Леч. врач. — 2001. — № 5–6. — С. 48–52.
9. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Заместительная ферментная терапия при панкреатической недостаточности // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2005. — № 5. — С. 19–27.
10. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии / Под ред. А.А. Баранова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.