

А.Н. Сурков

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Применение энзимных препаратов в детской гастроэнтерологии

Контактная информация:

Сурков Андрей Николаевич, кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог отделения восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, **тел.:** (499) 134-02-76, **e-mail:** dr_sura@mail.ru

Статья поступила: 08.06.2011 г., **принята к печати:** 15.06.2011 г.

Одной из актуальных проблем отечественного здравоохранения остается высокая распространенность гастроэнтерологических заболеваний у детей, в том числе генетически детерминированных. Последние могут сопровождаться абсолютной или относительной экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, что проявляется изменением характера стула, абдоминальным болевым синдромом, метеоризмом, общей слабостью, снижением аппетита и физической активности, похудением и отставанием в росте. В качестве заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у детей назначают препараты панкреатических ферментов, способствующие перевариванию белков, жиров и углеводов пищи. В настоящее время в арсенале врача немало энзимных препаратов. Однако не всегда с их помощью можно обеспечить адекватную заместительную терапию, особенно у детей с хронической панкреатической недостаточностью. Препаратами выбора являются современные и высокоэффективные микрогранулированные панкреатины в капсулах, в частности препарат Микразим.

Ключевые слова: дети, поджелудочная железа, панкреатическая недостаточность, энзимотерапия.

114

Одной из важных проблем современной педиатрии является широкая распространенность гастроэнтерологических заболеваний у детей, тенденция к их росту и рецидивированию в старших возрастных группах [1]. Также неуклонно растет частота различной наследственной патологии, сопровождающейся системными поражениями и, в частности, затрагивающей органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и гепатобилиарной зоны [2].

Известно, что любой патологический процесс на клеточном уровне характеризуется нарушениями со стороны ферментных (энзимных) систем и рецепторного аппарата клетки, следствием чего становятся различные изменения их взаимодействий. Такие патологические

состояния негативно сказываются на функционировании всех органов и приводят к возникновению вторичных эндокринных, иммунологических и метаболических сдвигов. Одним из ведущих патогенетических звеньев системной энзимопатии является дефицит ферментов ЖКТ (трипсина, химотрипсина, амилазы, липазы и др.), участвующих как в переваривании и всасывании питательных веществ, так и защите организма от негативного воздействия факторов внешней среды и ксенобиотиков [3].

В современном обществе изменился характер питания: быстрым стал прием пищи, в меню преобладают рафинированные, высококалорийные и переработанные продукты, богатые углеводами и жирами; уменьшилось

A.N. Surkov

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

Clinical use of enzymes in pediatric gastroenterology

High incidence of various pediatric gastroenterologic diseases including congenital still remains an important issue for a Russian healthcare. The latter may be attended by relative or total excretory pancreatic failure with the following symptoms: stool abnormalities, abdominal pain, meteorism, weakness, low appetite and physical exercise, weight reduction and growth retardation. Pancreatic enzymes that contribute to protein, lipids and carbohydrates digestion are often used as a replacement therapy in pediatric care. Nowadays there is a plenty of choice among enzymatic medications. However, not all aforesaid medications can ensure adequate replacement treatment especially in children with chronic pancreatic failure. That is why among agents of choice are modern and highly effective microgranulated encapsulated pancreatines. For example Micrazim.

Key words: children, pancreas, pancreatic failure, enzymotherapy.

количество белковой и растительной пищи, содержащей энзимы, витамины и микроэлементы. Погрешности в питании и недостаток экзогенных ферментов также могут привести к развитию энзимопатии и, как следствие, функциональным нарушениям в работе различных органов, в первую очередь поджелудочной железы [3]. Основу поджелудочной железы составляют ацинусы, которые состоят из паренхиматозных или ацинарных и centroacinarных клеток, образующих начальную часть протоков (так называемый вставочный проток). В ацинарных клетках синтезируются пищеварительные ферменты, а centroacinarные клетки продуцируют секрет, богатый бикарбонатом. Из вставочного протока секрет поступает во внутريدольковый, далее в междольковый, а затем в главный (вирсунгов) проток поджелудочной железы. Место впадения последнего в двенадцатиперстную кишку — большой дуоденальный (фатеров) сосочек [4].

Поджелудочная железа — важнейший экзокринный орган пищеварительной системы человека, обеспечивающий переваривание всех основных компонентов пищи: белков, жиров и углеводов. Кроме того, она содержит эндокринные элементы, как сгруппированные в островки Лангерганса, так и диффузно распределенные по всей паренхиме. К главной эндокринной функции поджелудочной железы относится регуляция углеводного обмена через секрецию инсулина и глюкагона; также в ней продуцируются соматостатин, гастрин, вазоактивный интестинальный пептид и многие другие регуляторные пептиды. Основными компонентами секрета поджелудочной железы, помимо бикарбоната натрия и воды, являются протеолитические ферменты [5]:

- липаза (обеспечивает гидролиз жира в тонкой кишке);
- амилаза (вызывает расщепление крахмала и гликогена, но не влияет на гидролиз растительной клетчатки);
- протеазы (трипсин, обладают протеолитической активностью, оказывают ингибирующее действие на выработку ферментов поджелудочной железой по принципу обратной связи и др).

При различных патологических состояниях, развивающихся у детей, может возникать абсолютная и/или относительная ферментная недостаточность поджелудочной железы.

Абсолютная ферментная недостаточность связана с уменьшением объема функционирующей паренхимы поджелудочной железы и наблюдается при следующих заболеваниях [5, 6]:

- муковисцидоз;
- аномалии развития поджелудочной железы;
- опухоли поджелудочной железы;
- синдром Швахмана–Даймонда (врожденная гипоплазия поджелудочной железы);
- синдром Шелдона–Рея (изолированная врожденная недостаточность липазы);
- синдром Таунса–Брокса (изолированная врожденная недостаточность трипсинагена);
- синдром Тарлоу (врожденный дефицит кишечной энтерокиназы);
- синдром Йоханссона–Близзарда (врожденная недостаточность поджелудочной железы с множественными аномалиями, глухотой и нанизмом).

Относительная ферментная недостаточность связана с нарушением активации ферментов и может отмечаться при следующих патологических состояниях:

- снижение pH в двенадцатиперстной кишке (инактивация ферментов):
 - синдром Золлингера–Эллисона,
 - избыточный бактериальный рост в тонкой кишке;
- моторные нарушения двенадцатиперстной кишки:
 - дуодено- и гастростаз,
 - синдром раздраженной кишки,
 - быстрый транзит кишечного содержимого,
 - резекция кишечника,
 - тиреотоксикоз;
- избыточный бактериальный рост патогенной и условно-патогенной флоры в тонкой кишке (разрушение ферментов):
 - острая кишечная инфекция,
 - хронический энтерит;
- дефицит желчи и энтерокиназы (нарушение активации липазы и трипсинагена):
 - патология дистального отдела тонкого кишечника,
 - билиарная обструкция,
 - холестаза,
 - гепатит,
 - цирроз печени.

Типичными клиническими проявлениями выраженной экзокринной панкреатической недостаточности являются учащенный кашицеобразный стул серого цвета с жирным блеском, полифекалия. В тяжелых случаях наблюдается подтекание жира из анального отверстия, кал приобретает вязкую консистенцию и плохо отмывается. Следствием нарушенного переваривания являются такие показатели, как снижение массы тела; признаки гиповитаминозов, особенно жирорастворимых витаминов; у детей раннего возраста — отставание в психомоторном развитии. В то же время экзокринная панкреатическая недостаточность часто проявляется в стертой форме или скрыто, без типичной клинической симптоматики, а обнаруживается только при лабораторном обследовании.

Общим принципом диагностики нарушенной экзокринной функции поджелудочной железы является оценка характера стула. Наиболее простым в выполнении и достаточно информативным методом до настоящего времени остается копрологическое исследование. Повышенное содержание нейтрального жира в фекалиях указывает на нарушение липолитической функции поджелудочной железы, увеличение количества мышечных волокон — на нарушение протеолитических процессов, в которых участвуют не только протеазы поджелудочной железы, но и желудка; увеличение крахмала — на нарушение функции амилаз, в первую очередь панкреатической. Более точным методом считают липидограмму кала, по результатам которой можно выявить повышение числа триглицеридов при сниженной функции панкреатической липазы. В современной педиатрической практике широкое распространение получил метод определения в кале панкреатической эластазы 1 [4].

Таким образом, у детей при различных патологических состояниях, сопровождающихся изменениями поджелудочной железы, в составе комплексного лечения необ-

ходимо проводить энзимотерапию, которая, прежде всего, должна быть направлена на коррекцию процессов переваривания и всасывания пищевых веществ путем ликвидации нарушений расщепления жиров, белков и углеводов. В настоящее время разработано множество лекарственных форм ферментных препаратов, отличающихся друг от друга составом и активностью пищеварительных энзимов. Основными компонентами таких лекарственных форм являются липаза, амилаза, протеазы [5].

Большинство ферментных препаратов выпускается в виде драже или таблеток в кишечнорастворимых оболочках, размер таблеток нередко превышает 5 мм. Тем не менее, известно, что из желудка одновременно с пищей могут эвакуироваться твердые частицы, диаметр которых составляет не более 2 мм. Более крупные частицы, в частности ферментные препараты в таблетках или драже, эвакуируются в межпищеварительный период, когда пищевой химус отсутствует в двенадцатиперстной кишке. В результате препараты не смешиваются с пищей и не могут участвовать в процессах пищеварения. В то же время, если таблетка или драже длительное время находятся в желудке, энтеросолюбильная оболочка разрушается, а находящиеся внутри ферменты инактивируются [7].

В связи с этим к энзимным препаратам предъявляются следующие требования [8, 9]:

- наличие оптимального состава ферментов в физиологической пропорции;
- сохранение активности ферментов в кислой среде желудка;
- равномерное смешивание ферментов с химусом;
- эвакуация ферментов из желудка вместе с химусом;
- быстрое освобождение ферментов в полости двенадцатиперстной кишки;
- безопасность (нетоксичность, хорошая переносимость, минимальное количество возможных побочных реакций).

Полностью этим требованиям соответствует Микразим — представитель последнего поколения энзимных лекарственных средств (ОАО «AVVA RUS», российское подразделение швейцарского фармацевтического холдинга AVVA). Препарат изготавливается из высокотехнологичной немецкой субстанции в соответствии со стандартами GMP*. В состав капсул препарата входят пеллеты (микрoгранулы) панкреатина размером 1,2–1,7 мм, покрытые

кислотоустойчивой оболочкой. Препарат выпускается в двух дозировках: 10 000 ЕД (содержит 128 мг панкреатина) и 25 000 ЕД (320 мг панкреатина), соответствующих разной активности панкреатических ферментов — липазы, амилазы, трипсина и химотрипсина (табл.).

После приема препарата внутрь желатиновая капсула растворяется под действием желудочного сока в течение 1–2 мин, высвобождая микрoпеллеты панкреатина, устойчивые в кислой среде. Микрoпеллеты в желудке быстро и равномерно перемешиваются с пищей и одновременно с ней легко эвакуируются в двенадцатиперстную кишку. Под действием щелочной среды тонкого кишечника кислотоустойчивая оболочка микрoпеллет (микрoгранул) растворяется и высвобождает пищеварительные ферменты, обеспечивающие энзиматическое переваривание пищи. Важным преимуществом препарата в форме микрoпеллет является обеспечение более быстрого перемешивания пищеварительных ферментов с кишечным содержимым и их равномерное распределение, что обуславливает лучшую терапевтическую эффективность по сравнению с таблетированными формами и максимальное приближение действия препарата к естественному процессу пищеварения.

Ферментативная активность панкреатина проявляется максимально через 30–40 мин после перорального приема препарата. После взаимодействия с субстратами протеаза, липаза и амилаза в нижних отделах кишечника теряют активность и вместе с кишечным содержимым выводятся из организма. Препарат не абсорбируется из ЖКТ и действует только в просвете кишечника.

Дозы подбирают индивидуально в зависимости от тяжести заболевания и диеты. Если разовая доза препарата больше 1 капсулы, то следует принять половину общего числа капсул непосредственно перед приемом пищи, а другую половину — во время еды, запивая нещелочной жидкостью (вода, фруктовые соки). Если разовая доза составляет 1 капсулу, то ее следует принять во время еды.

Преимуществом препарата является возможность его использования у детей, начиная с 1-го года жизни. При этом капсулу необходимо раскрыть и добавить пеллеты к пище, которая не требует разжевывания (например, грудное молоко, молочная смесь, яблочное пюре, йогурт). На каждые 120 мл молочной смеси или грудного молока в качестве начальной дозы рекомендуется принимать примерно 1/5–1/3 содержимого 1 капсулы (по количеству микрoгранул) Микразим 10 000 (около 2000–3000 ЕД липазы), что приблизительно соответствует 400–800 ЕД липазы на 1 г жиров пищи. Приготовленную смесь рекомендуется употреблять сразу. При необходимости (в соответствии с выраженностью клинической симптоматики, динамики массы тела, роста, абсорбции жиров) доза препарат может быть увеличена.

При других видах экзокринной недостаточности поджелудочной железы или заместительной терапии у больных хроническим панкреатитом дозы ферментов зависят от степени внешнесекреторной недостаточности, а также индивидуальных пищевых привычек пациента. При

Таблица. Состав и активность препарата Микразим 10 000 ЕД и 25 000 ЕД

Состав препарата (1 капсула)	Название препарата	
	Микразим 10 000 ЕД	Микразим 25 000 ЕД
Липаза, ЕД	10 000	25 000
Амилаза, ЕД	7500	19 000
Протеазы, ЕД	520	1300

* GMP — Надлежащая производственная практика — система норм, правил и указаний в отношении производства лекарственных средств, медицинских устройств, изделий диагностического назначения и продуктов питания.

стеаторее (более 15 г жира в кале за сутки), сопровождающейся диареей и снижением массы тела, когда диета не дает существенного эффекта, назначают по 25 000 ЕД липазы при каждом приеме пищи. При необходимости и хорошей переносимости дозу повышают до 30 000–35 000 ЕД на 1 прием. При нерезко выраженной стеаторее (без диареи и снижения массы тела) назначают от 10 000 до 25 000 ЕД липазы на прием. Допустимая суточная доза для детей в возрасте до 1,5 лет — 50 000 ЕД липазы/сут; для детей старше 1,5 лет — не более 100 000 ЕД. Препарат разрешен к применению пациентам с предрасположенностью к патологии поджелудочной железы в режиме «по требованию», т.е. однократно при пищевой нагрузке, а также здоровым людям при жалобах на абдоминальные боли и чувство «дискомфорта» в животе после употребления жирной пищи.

В настоящее время имеется ряд научных работ, в которых анализировалась клиническая эффективность микрогранулированного панкреатина [10, 11]. Так, И. Н. Захаровой и соавт. (2009) проведено изучение терапевтической эффективности и переносимости различных энзимных таблетированных и капсулированных (в виде минимикросфер и микрогранул) препаратов, в частности Микразима 10 000 ЕД, у детей с относительной панкреатической недостаточностью на фоне синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке [11]. В открытом сравнительном контролируемом исследовании были

включены 90 детей в возрасте от 3 до 12 лет (средний возраст — 7,3 года) с диагнозом «Панкреатическая недостаточность на фоне синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке». Часть обследованных больных имела различные сопутствующие функциональные нарушения ЖКТ. Все больные были рандомизированы на 3 группы, сопоставимые по числу пациентов, их возрасту и полу. Пациентам каждой группы назначали различные препараты панкреатина с активностью по липазе 10 000 ЕД: микрогранулированный, минимикросферический и таблетированный от зарубежных производителей. Эффективность терапии изучали на основании клинической оценки динамики основных симптомов нарушения пищеварения на фоне лечения (боли в животе, метеоризм, частота и консистенция стула), данных ультразвукового исследования внутренних органов, клинического и биохимического исследования крови (уровень α -амилазы), копрограммы и определения уровня диастазы мочи. В процессе исследования выраженность основных клинических симптомов оценивали в день назначения препарата, на 7 и 14-й дни лечения. Также регистрировались нежелательные эффекты на фоне терапии [11]. Результаты проведенного исследования показали, что у детей с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке, сопровождающимся развитием относительной экзокринной недостаточности поджелудочной железы, наиболее эффективным является применение микрогранулированного и минимикросферического пан-

МИКРОГРАНУЛИРОВАННЫЙ ПАНКРЕАТИН В КАПСУЛАХ

МИКРАЗИМ®

ЕСТЕСТВЕННОЕ ПИЩЕВАРЕНИЕ КОМФОРТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

- Максимально эффективен и физиологичен
- Легко дозируется
- Производится из немецкой субстанции
- Доступен по цене



10 000 ЕД №20 и №50
25 000 ЕД №20 и №50



Подходит для любого возраста

- ситуационные расстройства пищеварения
- ферментная недостаточность поджелудочной железы
- различные заболевания желудочно-кишечного тракта

ABBA PУC
www.avva-rus.ru



креатина в капсулах. Анализ полученных данных показал, что на фоне различных схем терапии панкреатическими ферментами в течение 14 дней у всех пациентов произошло улучшение самочувствия или полная ликвидация клинических симптомов. При оценке абдоминального синдрома и динамики нормализации стула отмечена более выраженная положительная динамика в группах, получавших микрогранулированный и минимикросферический панкреатин. Хороший клинический эффект по уменьшению явлений метеоризма получен во всех группах наблюдения. Таким образом, высокоэффективными препаратами для коррекции панкреатической недостаточности у детей с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке, особенно раннего возраста, являются микрогранулированный или мини-

микросферический препараты панкреатина. За период наблюдения побочных эффектов по данным клинического, гематологического и биохимического обследования не зафиксировано. Аллергических реакций на препараты не наблюдалось [11].

В целом, фактические данные свидетельствуют, что микрогранулированный панкреатин (Микразим) может быть рекомендован для лечения больных с относительной панкреатической недостаточностью как эффективный препарат с хорошей переносимостью. Доступная стоимость позволяет назначать качественное современное лечение большому количеству пациентов, в том числе по программе дополнительного лекарственного обеспечения. Это существенный фактор выбора лекарственного средства при любой продолжительности приема.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Римарчук Г.В. Лечение хронического панкреатита у детей // Русский медицинский журнал. — 1999; 7 (11): 495–499.
2. Фармакотерапия детских болезней: Руководство для врачей / под ред. А.Д. Царегородцева. — М.: Медицинское информационное агентство, 2010. — 880 с.
3. Стернин Ю.И., Михайлов И.Б. Избранные вопросы клинической фармакологии системной энзимотерапии: пособие для врачей. — СПб.: ИнформМед, 2010. — 32 с.
4. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Нарушения пищеварительных функций поджелудочной железы у детей: учебно-методическое пособие. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗиСР РФ, 2006. — 40 с.
5. Коровина Н.А., Захарова И.Н. Применение ферментных препаратов в педиатрической практике: Методическое пособие для врачей. — 2007; 23: 28.
6. Детская гастроэнтерология: руководство для врачей / под ред. проф. Н.П. Шабалова. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 736 с.
7. Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический билиарнозависимый панкреатит: учебно-методическое пособие. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗиСР РФ, 2005. — 72 с.
8. Вишнева Е.А. Фармакотерапия болезней органов пищеварения у подростков. Современное состояние проблемы // Педиатрическая фармакология. — 2009; 6 (2): 76–80.
9. Аршба С.К. Энзимотерапия в педиатрической практике: проблемы и решения // Педиатрическая фармакология. — 2009; 6 (1): 55–59.
10. Попова Т.Н., Джанашия Е.А., Логинов А.Ф. и др. Эффективность препарата «Микразим 10000 ЕД» в лечении обострения хронического панкреатита с преобладанием болевого синдрома // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2007; 2: 37–44.
11. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Зайденварг Г.Е. и др. Коррекция относительной панкреатической недостаточности поджелудочной железы у детей с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке // Вопросы практической педиатрии. — 2009; 4 (2): 28–33.

Из истории медицины



Христиан Эйкман

Viva la Vita!
100 лет назад выделен первый витамин В₁ и введен термин «витамин»

Новую главу в изучении еще не известных витаминов открыл русский биолог Николай Иванович Лунин. Ученый про-

водил свои опыты на мышах, содержащихся на искусственно приготовленной пище. Он скармливал подопытным мышам по отдельности все известные элементы, из которых состоит коровье молоко: сахар, белки, жиры, углеводы, соли. Мыши погибли. В то же время мыши, которых кормили самим молоком, нормально развивались. В своей диссертационной работе Лунин сделал вывод: «...если, как вышеупомянутые опыты учат, невозможно обеспечить жизнь белками, жирами, сахаром, солями и водой, то из этого следует, что в молоке, помимо казеина, жира, молочного сахара и солей, содержатся еще другие вещества, незаменимые для питания. Представляет большой интерес исследовать эти вещества и изучить их значение для питания». Это было важное научное открытие, тем не менее, результаты работ Н.И. Лунина стали оспариваться.

Блестящим подтверждением правильности вывода Н.И. Лунина было установление причины болезни бери-бери, широко распространенной в Японии и Индонезии среди населения, питавшегося главным образом полированным рисом. Голландский врач Христиан Эйкман, работавший в тюремном госпитале на острове Ява, заметил, что куры, содержащиеся во дворе госпиталя и питавшиеся обычным полированным рисом, страдали заболеванием, напоминающим бери-бери. После

перевода кур на питание неочищенным рисом болезнь проходила.

Наблюдения Х. Эйкмана за заключенными в тюрьмах Явы также показали, что среди людей, питавшихся очищенным рисом, бери-бери заболел в среднем один человек из 40, тогда как группа людей, питавшаяся неочищенным рисом, ею не заболела.

Таким образом, стало ясно, что в оболочке риса (рисовых отрубях) содержится какое-то неизвестное вещество, предохраняющее от заболевания бери-бери. Последний шаг к разгадке был сделан в 1911 году польским ученым Казимиром Функом, работавшим в Лондоне. Он выделил кристаллический препарат, небольшое количество которого излечивало бери-бери. Препарат был назван «Витамайн» (*Vitamine*), от латинского *vita* — жизнь и английского *amine* — амин, азотсодержащее соединение. В 1936 году он сумел расшифровать структуру витамина В₁ и разработал метод его синтеза. К. Функ высказал предположение, что и другие болезни — цинга, пеллагра, рахит — тоже могут вызываться недостатком каких-то веществ. В 1920 году «е» из слова «vitamine» было убрано, потому что недавно открытый витамин С не содержал аминного компонента. Так витамин С стали называть витамином.

Материал подготовила Е. Кореченкова

