

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

2-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

В.И. Бобровничай, Л.И. Вязова

**ЭНЗИМОКОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ
ПИЩЕВАРЕНИЯ У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие

Минск - 2007

УДК
Б72

Утверждено Научно-методическим советом университета
в качестве учебно-методического пособия 2007г., протокол №

Авторы: В.И.Бобровничай, Л.И.Вязова

Рецензенты: заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней БГМУ, канд. мед наук, доцент
В. И. Твардовский, главный внештатный детский гастроэнтеролог МЗ РБ, канд. мед. наук, доцент
1-й кафедры детских болезней БГМУ Д.Д. Мирутко

В пособии представлены основные сведения о пищеварении у детей и причинах его нарушений.
Приведена классификация ферментных препаратов, дана им краткая характеристика, рассмотрены
вопросы о показаниях и противопоказаниях к их применению, обращено внимание на возможные
побочные эффекты энзимов.

Пособие предназначено для студентов, педиатров, гастроэнтерологов.

Бобровничай В.И., Вязова Л.И.

Энзимокоррекция нарушений пищеварения у детей: учеб.-метод. Пособие / В.И. Бобровничай,
Л.И.Вязова – Минск:БГМУ, 2007. – 28 с.

Учебно-методическое пособие
Ответственный за выпуск В.И.Бобровничай
Редактор
Компьютерная верстка

Подписано в печать _____. Формат 60x84/16. Бумага писчая.

Усл. печ. л. _____. Уч.-изд. л. _____. Тираж _____ экз. Заказ _____

Издатель и полиграфическое исполнение –
Белорусский государственный медицинский университет
220, г. Минск, ул. Ленинградская, б.

Физиология пищеварения у детей

Питание организма, усвоение им веществ внешней среды происходит при участии ферментов, находящихся в соках пищеварительной системы. Пищеварение начинается уже в ротовой полости. Здесь под влиянием слюнной амилазы и небольшого количества мальтазы расщепляются крахмал и гликоген до декстринов. При этом крахмал сырых продуктов почти не поддается действию слюнной амилазы, но крахмал, содержащийся в пищевых продуктах, подвергшихся термической обработке, гидролизуется ею легко. Переваривание полисахаридов во рту только начинается, так как пища здесь обычно долго не задерживается. Жиры и белки в полости рта никаким изменениям не подвергаются вследствие того, что в слюне нет расщепляющих их ферментов.

В желудке, куда вместе с пищей попадает слюна, действие амилазы прекращается, так как желудочное содержимое имеет резко кислую реакцию ($pH=1,5-2,5$). Лишь в более глубоких слоях пропитанного слюной пищевого комка, куда желудочный сок проникает не сразу, некоторое время продолжается еще расщепление полисахаридов с образованием декстринов и мальтозы.

В желудке может происходить гидролиз только **эмульгированных жиров** (например, жир молока), поскольку в желудочном соке липаза содержится в небольшом количестве (табл. 1).

Таблица 1

Переваривание и усвоение пищевых веществ в различных отделах желудочно-кишечного тракта

Отдел	Функция
Желудок	Расщепление жира у детей, находящихся на грудном вскармливании, расщепление белка, секреция внутреннего фактора, окисление ионов железа
12-перстная кишка	Расщепление крахмала и дисахаридов, белка, триглицеридов с образованием моно- и диглицеридов. Всасывание моноса-

	харов, жирных кислот, аминокислот, железа, кальция, цинка, магния.
Тощая кишка	Расщепление дисахаридов. Всасывание моносахаров, моноглицеридов, желчных кислот, водо- и жирорастворимых витаминов, кальция, железа, магния, цинка, витамина В ₁₂
Подвздошная кишка	Всасывание желчных кислот, воды, натрия, витамина В ₁₂
Толстая кишка	Всасывание воды, калия, натрия, кальция, желчных солей

Так как в желудке отсутствуют условия, необходимые для образования жировой эмульсии, то расщепление жиров происходит очень ограниченно. Поэтому у детей старше года неэмульгированные жиры, составляющие основную массу пищевого жира, проходят через желудок в кишечник без особых изменений. Переваривание жиров в полости желудка играет значительную роль лишь у детей грудного возраста, находящихся на естественном вскармливании. В материнском молоке имеется собственная липаза, а жиры в нем эмульгированы. Умеренная кислотность желудочного содержимого у этой категории детей (рН значительно выше, чем у взрослых), способствует перевариванию эмульгированного жира материнского молока и желудочной липазой.

Расщепление в желудке белковых веществ на более простые соединения обеспечивают два фактора: 1) наличие кислой реакции в желудочном соке и 2) присутствие в нем протеолитических ферментов, действующих на белки. Степень кислотности содержимого желудка зависит от возраста ребенка и характера принятой пищи. У новорожденного в связи со сниженной функцией обкладочных клеток желудочный сок имеет рН 6,5-8, у грудных детей рН 5,8-3,8. Со второго года жизни рН 1,5-2 (как у взрослого человека). При вскармливании материнским молоком желудочный сок выделяется с наименьшей кислотностью. Если же ребенок получает искусственные смеси или коровье молоко, то значительно усиливается выработка соляной кислоты.

Состав протеаз желудочного сока у ребенка аналогичен составу взрослого человека, однако значительно отличается возрастными особенностями. Химозин (сычужный фермент), створаживающий молоко в мелкие хлопья, лучше всего действует в слабо кислой среде (рН 6-6,5), но может действовать в нейтральной и слабо щелочной. Его активность с возрастом увеличивается (16-32 ед. у новорожденного и 256-512 ед. у ребенка 1 года и старше). Пепсин, являющийся важнейшим протеолитическим ферментом желудка, образуется из пепсиногена (неактивная форма фермента) под влиянием соляной кислоты. Так как после рождения ребенка желудочного сока выделяется мало и кислотность его низкая, то расщепление белка пепсином в этом возрасте отсутствует. По мере роста ребенка рН желудочного сока снижается, и пепсин играет все большую роль в пищеварении. В целом активность пепсина увеличивается от 2-16 ед. в грудном возрасте до 16-32 ед. у старших детей.

Двенадцатиперстная кишка является своеобразным модулем, который осуществляет непосредственный переход от желудочного пищеварения к кишечному и регулирует пищеварительные функции тонкой кишки, печени и поджелудочной железы. Процесс пищеварения в двенадцатиперстной кишке происходит под действием амилолитических, липолитических и протеолитических ферментов в щелочной среде.

Нейтральную среду создают продуцируемая печенью желчь, бикарбонаты панкреатического сока, а также процессы активной секреции и абсорбции в кишке ионов хлора, натрия и воды. Выделяют следующие этапы пищеварения в кишечнике:

-полостное пищеварение, связанное с действием панкреатических (табл. 2) и кишечных ферментов, желчи, осуществляющих промежуточные стадии расщепления пищевых полимеров, прошедших начальную стадию гидролиза в верхних отделах пищеварительного тракта;

Таблица 2

Ферменты экзокринного секрета поджелудочной железы
и их гидролизуемые субстраты

Ферменты	Число выделенных изоформ	Активаторы	Гидролизуемые субстраты
Зимогены			
Трипсиноген	2	Энтерокиназа	Внутренние связи белка (в зоне основных аминокислот – аргинина и лизина)
Химотрипсиноген	2-3	Трипсин	Внутренние связи белка (в зоне ароматических кислот- лейцина, глутамина, метионина)
Прозеластаза Е	2	Трипсин	Внутренние связи белка в зоне нейтральных аминокислот, эластин
Прокарбоксипептидаза А	1	Трипсин	Наружные связи белков, включая ароматические и нейтральные алифатические аминокислоты
Прокарбоксипептидаза В	2	Трипсин	Наружные связи белков, включая ароматические и основные аминокислоты с карбоксильного конца
Профосфолипаза А ₂	1	Трипсин	Фосфатидилхолин, (образование лизофосфатидилхолин и жирных кислот)
Энзимы			

α -амилаза	1	-	α -1,4-гликозидные связи крахмала, гликогена
Липаза	1	-	Триглицериды(образование моноглицеридов и жирных кислот)
Карбоксилэстерлипаза	1	-	Эфиры холестерина, жирорастворимых витаминов: три-, ди- и моноглицериды
Рибонуклеаза	1	-	РНК, олигонуклеотиды
Дезоксирибонуклеаза	1	-	ДНК, Ю олигонуклеотиды
Колипаза	1	-	

-пристеночное пищеварение, обусловленное активностью кишечных энзимов. Этот этап характеризуется более высоким уровнем организации пищеварительных и транспортных процессов. Происходит мембранный и внутриклеточный гидролиз всасывающихся пищевых субстратов, которые подвергаются трансформации или включаются во внутриклеточный метаболизм в энтероцитах, формируя кругооборот пищевых субстратов в пределах тонкой кишки.

Переваривание крахмала и гликогена в полости 12-перстной кишки (полостное пищеварение) осуществляется панкреатической амилазой, ферментом, который секретируется сразу в активной форме. Амилаза гидролизует α -1-4-гликозидные связи полисахаридов, в результате чего образуются, в основном, дисахариды и небольшое количество глюкозы. Оптимум рН для амилазы составляет 7,0. Активность поджелудочной амилазы зависит от возраста ребенка: к концу первого года жизни она увеличивается в 4 раза, достигая максимальных значений к 9-летнему возрасту.

Дальнейшее расщепление дисахаров до моносахаров происходит в зоне щеточной каемки (пристеночное пищеварение) дисахаридазами кишечника (лактаза, сахараза). Всасывание углеводов происходит в виде моносахаров в

проксимальных отделах тонкого кишечника. Гидролиз жиров осуществляется ферментами поджелудочной железы (липаза, фосфолипаза А, колипаза и другие) при участии желчи, вырабатываемой печенью и поступающей в полость 12-перстной кишки.

“Главная роль желчи, по мнению И.П.Павлова, - сменять желудочное пищеварение на кишечное, уничтожая действие пепсина как опасного для ферментов поджелудочного сока агента и чрезвычайно благоприятствуя ферментам поджелудочного сока, в особенности расщепляющему жиры”. Желчные кислоты и их соли входящие в состав желчи, предварительно эмульгируют жиры, облегчая воздействие на них липаз. Кроме того, желчные кислоты усиливают действие панкреатических липаз.

Активность липазы в кишечном гидролизе повышают соли кальция, натрия, хлор, а также ее кофактор – колипаза. Последняя в присутствии желчных кислот связывается с липазой, тем самым, повышая, ее активность и одновременно создает оптимальную среду (рН 6.0-7.0) для действия фермента. Кофактор также предотвращает абсорбальный транспорт липазы в составе химуса. Для расщепления жиров оптимальным является соотношение колипазы к липазе минимум 1.0. Соотношение ниже 1.0, или дефицит колипазы, снижает активность липазы. Таким образом, нарушение переваривания жиров может быть обусловлено как недостаточным поступлением в просвет 12-перстной кишки панкреатической липазы, так и желчи, колипазы, что необходимо уточнять для назначения адекватной терапии. Липолитическая активность пищеварительного сока увеличивается по мере роста ребенка, достигая максимума в конце его первого года жизни.

Всасывание жиров происходит наиболее интенсивно в дистальном отделе 12-перстной кишки, а также в тощей кишке. Тонко эмульгированные жиры могут всасываться без предварительного гидролиза. Жирные кислоты с короткой и средней углеродной цепью, глицерин поступают в кровоток воротной вены и печень без превращений в стенке кишечника, парацеллюлярно. Жирные кислоты с длинной цепью всасываются в виде мицеллы. Резко за-

трудняет всасывание гидрофобных продуктов липолиза отсутствие желчных кислот, закисление в 12-перстной кишке, а также избыточное бактериальное обсеменение последней.

Кишечный этап дальнейшего расщепления продуктов гидролиза белка пепсином, а также белков осуществляется с помощью ферментов поджелудочной железы и слизистой кишечника. К протеолитическим ферментам поджелудочной железы, участвующим в полостном пищеварении, относятся экзопептидазы (карбоксипептидаза А или В и другие) и эндопептидазы (трипсин, химотрипсин, эластаза). Экзопептидазы расщепляют связи вблизи С- или N-конца цепи. Эндопептидазы, гидролизуют связи, удаленные от концевых остатков. Все перечисленные выше протеолитические ферменты продуцируются в виде зимогенов – неактивных предшественников (табл. 2). Их активация происходит трипсином в 12-перстной кишке. Сам трипсин образуется путем активации трипсиногена кишечной энтерокиназой или дуоденазой. Образовавшийся трипсин активирует не только новые молекулы трипсиногена, но и другие зимогены (химотрипсиноген, проэластазу, прокарибоксипептидазу) с высвобождением соответственно химотрипсина, эластазы и карбоксипептидазы. Они осуществляют гидролиз белков до пептидов и аминокислот. Таким образом, недостаточный гидролиз белков может быть связан как с нарушением формирования зимогенов, так и их активацией. Требуется дифференциальный диагноз с недостаточностью дуоденазы и энтерокиназы, состояниями, связанными со снижением активности кишечных ферментов, которые активизируют трипсиноген-дуоденазы и энтерокиназы.

Протеолитическая активность сока поджелудочной железы находится на довольно высоком уровне уже с первых месяцев жизни ребенка, достигая максимума к 4-6 годам.

Гидролиз пептидов продолжают карбоксипептидазы и кишечные аминокислоты и дипептидазы (пристеночное пищеварение). Всасывание продуктов гидролиза белков, аминокислот, осуществляется через тонкокишечный эпителий с помощью трех механизмов: путем простой диффузии, с помощью

Na^+ - подчиненной системы транспорта (активный транспорт большинства L-аминокислот), и в результате работы Na^+ -независимой системы транспорта (облегченный вариант).

Имеется сложная регуляция секреции ферментов пищеварительной системы, которая зависит от компонентов пищи, нейрогуморальных взаимодействий, среди которых ведущую роль имеют регуляторные пептиды. Среди гастроинтестинальных гормонов наиболее изучен гастрин, продуцируемый G-клетками, расположенными преимущественно в слизистой оболочке антрального отдела желудка, в меньшей степени - тонкого кишечника. Физиологическое действие гастрина неоднозначно и может проявляться в стимулирующем и тормозящем действии на функции пищеварительной системы. Суммарное действие заключается в стимулировании секреторной, кислото- и ферментообразовательной функций желудка, жидкой части секрета и ферментов поджелудочной железы, выделении желчи. Выработка гастрина стимулируется пищей, богатой белком, аминокислотами, усиливается за счет механического растяжения антрального отдела желудка, а также вследствие вагусной и адренергической стимуляции. Тормозящее действие на секрецию гастрина оказывают соляная кислота, по типу обратной связи, и различные регуляторные пептиды: секретин, глюкагон, соматостатин, вазоактивный интестинальный полипептид.

Секретин вырабатывается S-клетками слизистой двенадцатиперстной и проксимальной части тощей кишок. Секретин увеличивает объем поджелудочного сока, стимулирует увеличение в составе желчи и соке поджелудочной железы концентрации бикарбонатов, уменьшает секрецию соляной кислоты, тормозит моторную активность двенадцатиперстной кишки. Секреция пептида опосредованно стимулируется рилизинг-пептидом, продуцируемым клетками слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в ответ на снижение значений pH в ее просвете. Ингибируют секрецию гормона соматостатин и некоторые энкефалины.

Холецистокинин (панкреозимин) продуцируется в основном I-клетками. Под действием холецистокинина сокращается желчный пузырь, увеличивается секреция ферментов поджелудочной железы и соляной кислоты. Прием пищи, ацидофикация двенадцатиперстной кишки вызывают увеличение продукции холецистокинина через усиление секреции его релизинг-пептида, воздействующего на рецепторы I-клеток. Важно подчеркнуть, что релизинг-пептид, выделяясь в просвет двенадцатиперстной кишки, становится мишенью протеолитических ферментов, в первую очередь, трипсина. При наличии достаточного количества трипсина в просвете двенадцатиперстной кишки релизинг-пептид разрушается и не достигает рецепторов I-клеток, тормозя тем самым секрецию холецистокинина, а значит и ферментов поджелудочной железы. Таким образом, протеолитические ферменты в просвете кишки также оказывают регулирующее действие на панкреатическую секрецию. Этот эффект может быть опосредован как собственными, так и экзогенными ферментами (в составе лекарственных препаратов), особенно при их назначении за 30-60 минут до принятия пищи.

Причины нарушения пищеварения

Расстройство переваривания пищи может быть обусловлено многочисленными факторами, обусловленными как временными дисфункциями органов пищеварения, так и хроническими их болезнями. При этом, нарушение функции пищеварения того или иного органа может быть первичным вследствие поражения самого органа (снижается или отсутствует синтез ферментов), или вторичным вследствие нарушения функционирования других органов и систем (дефицит релизинг-пептидов, ферментов наследственной или приобретенной природы, моторные нарушения). Причины нарушения пищеварения можно условно распределить на группы.

1. Недостаточность полостного пищеварения вследствие:

- Гастрогенной недостаточности при атрофическом гастрите;

- Абсолютной экзокринной панкреатической недостаточности (дефицит ферментов или зимогенов). Это свойственно приобретенным (хронический панкреатит), наследственным и врожденным (муковисцидоз, синдром Швахмана-Даймонда, синдром Иохансона-Близара, синдром Бурке, синдром Пирсона-Штотгарда, аномалии поджелудочной железы, изолированный дефицит трипсиногена, липазы, амилазы) болезням поджелудочной железы;
- Относительной экзокринной панкреатической недостаточности при острых, хронических, наследственных и врожденных заболеваниях кишечника (уменьшение секреции ферментов из-за дефицита стимулирующих экзокринную функцию поджелудочной железы регуляторных пептидов), переедании, погрешностях в еде;
- Инактивации пищеварительных ферментов и снижения активности энтерокиназы в кишке при заболеваниях, сопровождающихся закислением содержимого двенадцатиперстной кишки. Это может быть связано с повышенной кислотностью среды желудка или дефицита панкреатических бикарбонатов, в результате которого снижается способность к нейтрализации кислотности желудочного сока, забрасываемого в двенадцатиперстную кишку;
- Дефицита желчных кислот в тонкой кишке при билиарной обструкции, гепатитах, циррозе, патологии терминального отдела тонкой кишки и ее дисбиозе

2.Нарушения пристеночного пищеварения:

- При дефиците дисахаридаз (врожденного и приобретенного генеза);
- В результате поражения энтероцитов (наследственные и приобретенные заболевания кишечника).

3.Нарушения оттока лимфы от кишечника (обструкция лимфатических протоков) при лимфангиэктазии, лимфоме, туберкулезе кишки, карциноиде.

4.Сочетанные нарушения при сахарном диабете, лямблиозе, гипертиреозе, СПИДе, гипогаммаглобулинемии.

Вне зависимости от причины и патогенетических особенностей развития нарушения пищеварения приводят к ухудшению усвоения пищи. В связи с этим практически при всех перечисленных состояниях показано назначение ферментных препаратов.

Классификация ферментных препаратов и их краткая характеристика

Ферментные препараты – это группа фармакологических средств, способствующих улучшению процессов переваривания пищи. Общими требованиями к любому препарату являются безопасность, качество и соотношение «стоимость/эффективность». Аспект безопасности особенно важен, учитывая их назначение новорожденным и детям. Качество ферментного препарата определяется содержанием ферментов и стабильностью их активности, что необходимо для адекватной терапии. В настоящее время зарегистрировано большое количество ферментных препаратов. Одни из них растительного происхождения (Ораза, Пепфиз, Юниэнзим, Вобэнзим), другие – из поджелудочной железы домашних животных (свиней – Креон, Ликреаза, Мезим-форте, Пензитал, Панкреатин, крупного рогатого скота – Фестал, Энзистал, Дигестал). Препараты отличаются друг от друга по содержанию входящих в их состав компонентов (табл. 3).

Таблица 3

Состав ферментов

Название препарата	Состав препарата
Панкреатин	Липаза 4200 ЕД, амилаза 3500 ЕД, протеазы 250 ЕД
Креон (10000 ЕД)	Липаза 10000 ЕД, амилаза 8000 ЕД, протеазы 600 ЕД
Креон (25000 ЕД)	Липаза 25000ЕД, амилаза 18000 ЕД, протеазы 1000 ЕД
Креон для детей	Липаза 5000ЕД, амилаза 3600 ЕД, протеазы 200 ЕД

Панцитрат (10000 ЕД)	Липаза 10000ЕД, амилаза 9000 ЕД, протеазы 500 ЕД
Панцитрат (25000 ЕД)	Липаза 25000ЕД, амилаза 22500 ЕД, протеазы 250 ЕД
Пензитал	Липаза 6000ЕД, амилаза 4500 ЕД, протеазы 300 ЕД
Ликреаза	Липаза 12000ЕД, амилаза 14000 ЕД, протеазы 660 ЕД
Панкреон	Липаза 10000ЕД, амилаза 8000 ЕД, протеазы 550 ЕД
Мезим-форте	Липаза 3500ЕД, амилаза 4200 ЕД, протеазы 250 ЕД
Мезим-форте 10000	Липаза 10000ЕД, амилаза 7500 ЕД, протеазы 375 ЕД
Фестал	Липаза 6000ЕД, амилаза 4500 ЕД, протеазы 300 ЕД, желчь 25 мг, гемицеллюлоза 50 мг
Дигестал	Липаза 6000ЕД, амилаза 5000 ЕД, протеазы 300 ЕД, желчь 25 мг, гемицеллюлоза 50 мг
Кадистал	Липаза 6000ЕД, амилаза 4500 ЕД, протеазы 300 ЕД, желчь 25 мг, гемицеллюлоза 50 мг
Котазим-форте	Липаза 6000ЕД, амилаза 4000 ЕД, протеазы 350 ЕД, желчь 25 мг, целлюлоза 2,5 ЕД
Мензим	Панкреатин 192 мг, желчь 25 мг, гемицеллюлоза 50 мг
Панкрал	Панкреатин 192 мг, желчь 25 мг, гемицеллюлоза 50 мг
Энзистал	Липаза 10000ЕД, амилаза 1050 ЕД, трипсин 63 ЕД, желчь 25 мг, гемицеллюлоза 50 мг
Панзинорм Форте	Липаза 6000 ЕД, амилаза 7500 ЕД, протеазы 375 ЕД, холевая кислота, гидрохлориды аминокислот
Панкурмен	Липаза 875 ЕД, амилаза 7500 ЕД, протеазы 375 ЕД, экстракта куркумы 8,5 мг
Панкреофлат	Липаза 6500 ЕД, амилаза 5500 ЕД, протеазы 400 ЕД, диметикона 80 мг

Ораза	Липаза, амилаза, мальтаза, протеаза грибкового происхождения <i>Aspergillus oryzae</i>
Пепфиз	Грибковая амилаза 20 мг, папаин 60 мг, симетикон 25 мг
Солизим	Липаза, продуцируемая грибом <i>Penicillium solution</i> (20 000 ЕД)
Сомилаза	Солизим и L-амилаза грибная
Юниэнзим	Грибковая амилаза 20 мг, папаин 30 мг, симетикон 50 мг, активированный уголь 75 мг, никотинамид 25 мг
Вобэнзим	Панкреатин 100 мг, папаин 60 мг, Бромелаин 45 мг, трипсин 24 мг, химотрипсин 1 мг, рутозид 50 мг
Флогэнзим	Бромелаин 90 мг, трипсин 48 мг, рутозид 100 мг
Меркэнзим	Панкреатин 400 мг, бромелаин 75 мг, желчь 30 мг

В зависимости от состава и происхождения ферментные препараты можно разделить на группы:

1. Экстракты слизистой оболочки желудка, основным действующим компонентом которых является пепсин (Абомин, Ацидин-пепсин, Пепсидил, Пепсин);
2. Препараты, содержащие панкреатические энзимы – липазу, амилазу, трипсин (Креон, Трифермент Панкреатин, Панцитрат, Мезим-форте и др.);
3. Препараты, содержащие панкреатин в сочетании с компонентами желчи, гемицеллюлозой и другими компонентами (Дигестал, Фестал, Котазим-форте, Мензим, Энзистал, Панзинорм форте, Панкреофлат);
4. Препараты, содержащие энзимы растительного происхождения – папаин, грибковую амилазу протеазу, липазу и другие ферменты (Сестал, Пепфиз, Ораза, Солизим, Юниэнзим и др.);
5. Комбинированные ферментные препараты, содержащие панкреатин в сочетании с растительными энзимами, витаминами (Вобэнзим и др.);
6. Препараты, содержащие дисахаридазы (Керулак, Лактейд, Лактраза).

Действие препаратов первой группы в основном направлено на компенсацию нарушений деятельности слизистой оболочки желудка. Содержащиеся в их составе пепсин, катепсин, пептидазы расщепляют практически все природные белки.

Во вторую группу входят препараты, содержащие только панкреатин (липаза, амилаза, протеазы). Они изготавливаются из поджелудочной железы крупного рогатого скота или свиней. Эти ферменты обеспечивают достаточный спектр пищеварительной активности. Вместе с тем энзимы животного происхождения инактивируются в кислой среде желудка. Их инактивация может происходить также в начальном отделе тонкого кишечника. Последнее наблюдается при снижении pH вследствие выраженного снижения продукции бикарбонатов поджелудочной железой, поступления в двенадцатиперстную кишку избыточно кислого содержимого из желудка, а также при контаминации тонкой кишки.

Препараты третьей группы наряду с панкреатином содержат компоненты желчи, растительные желчегонные средства (кукурма), гемицеллюлозу, симетикон, диметикон в различных вариантах их сочетания. Желчные кислоты усиливают секрецию поджелудочной железы, стимулируют моторику кишечника и желчного пузыря, повышают холерез, обеспечивают эмульгацию жиров. Вместе с тем, они могут оказывать и токсический эффект. Гемицеллюлоза (растительная клетчатка) стимулирует перистальтику кишечника и послабляет стул за счет активизации кишечной микрофлоры. Диметикон, симетикон – пеногасители, устраняют метеоризм.

Четвертая группа – это ферментные препараты растительного происхождения. Папаин – протеолитический фермент, полученный из сока плодов дынного дерева, сходен по действию с пепсином, но активен как в кислой, так и щелочной среде. Бромелаин – концентрированная смесь протеолитических ферментов из экстрактов свежих плодов ананаса и его ветвей. Грибковая амилаза гидролизует углеводы, липаза – жиры. Интересно отметить, что изменяющаяся желудочная среда не влияет на функции растительных энзимов.

Вместе с тем в литературе имеются данные, что они менее эффективны (в 75 раз), чем энзимы животного происхождения. Никотинамид, витамин РР, действует как коэнзим при обмене углеводов, усиливает секрецию желудочного сока, нормализует функцию желудочно-кишечного тракта. Активированный уголь адсорбирует газ и слаборастворимые вещества, тем самым уменьшает вздутие живота.

В пятую группу вошли препараты, содержащие энзимы животного и растительного происхождения.

Шестая группа препаратов – это лекарства, содержащие β -галактидазу, фермент, расщепляющий дисахарид лактозу.

Лекарственные формы, которыми представлены препараты, весьма разнообразны – порошок, капсулы, драже и таблетки в (и без) кишечнорастворимых оболочках, защищающих ферменты от высвобождения в желудке. Размер большинства таблеток или драже (Мезим-форте, Пензитал, Панкреон, Фестал, Дигестал, Энзистал, Юниэнзим, Ораза, Вобэнзим и другие) – 5 мм и более. Тем не менее, известно, что для прохождения из желудка вместе с твердой пищей частицы должны иметь диаметр $1,4 \pm 0,3$ мм. Поэтому более крупные частицы, в частности ферментные препараты в таблетках или драже, эвакуируются в межпищеварительный период, когда пищевой химус в двенадцатиперстной кишке отсутствует. В целях быстрого и гомогенного смешивания ферментов с пищевым химусом созданы ферментные препараты в виде микротаблеток (Нутризим 10000, Панцитрат 10000, Панцитрат 25000, Панкреаза, диаметр частицы 1,8 – 2,2 мм), микросфер (Котазим 10000, Котазим 20000, Нутризим^а GR, диаметр микросферы 1,8 - 2,2) или минимикросфер (Креон 10000, Креон 25000, Креон для детей, диаметр минимикросферы 1,0 – 1,2 мм), заключенных в желатиновые капсулы. При попадании в желудок желатиновые капсулы быстро растворяются, микросферы (микротаблетки) смешиваются с пищей и синхронно с ней постепенно поступают в двенадцатиперстную кишку.

Показания и противопоказания для назначения ферментных препаратов

Выбор ферментного препарата (состав, лекарственная форма, доза) определяется механизмом развития заболевания, приведшего к нарушению процессов пищеварения, индивидуальными особенностями пациента.

Показанием для назначения препаратов из экстрактов слизистой оболочки желудка является гипоацидное состояние, которое обусловлено атрофическим гастритом. В педиатрии встречается крайне редко. Эти препараты не следует назначать при болезнях, протекающих на фоне нормального или повышенного кислотообразования.

Препараты, корректирующие функцию поджелудочной железы, могут применяться как длительно, так и однократно, для лечения и при высокой пищевой нагрузке (профилактически). Кроме того, следует различать два режима назначения препаратов: для заместительной терапии препарат назначается вначале приема пищи, и для купирования болевого синдрома - в промежутке между приемами пищи. Обезболивающее действие ферментных препаратов связано с тем, что попадание энзимов, прежде всего трипсина, в двенадцатиперстную кишку без пищи приводит к разрушению рилизинг-пептида холецистокинина. Вследствие этого снижается выработка холецистокинина - главного стимулятора панкреатической секреции, что уменьшает давление в протоках и паренхиме поджелудочной железы и купирует болевой синдром.

При недостаточности поджелудочной железы преимущественно используются панкреатические энзимы животных. У больных с тяжелыми формами панкреатической недостаточности (муковисцидоз, синдром Швахмана, послеоперационные состояния, хронический панкреатит и др.) приоритетными препаратами, особенно у детей раннего возраста, являются высокоактивные кислотоустойчивые препараты, такие как Креон (10 000 ЕД, 25 000 ЕД). Креон отвечает всем требованиям современного ферментного препарата, обладает высоким пищеварительным потенциалом. Его микро- минимикросферическая форма выпуска имеет ряд преимуществ: позволяет использовать его у

детей с рождения (при невозможности проглотить целиком капсулу, ее содержимое можно высыпать непосредственно в ложку или смешав с небольшим количеством питания непосредственно перед кормлением); легкость дозирования (высыпать и равномерно распределить содержимое капсулы по клетчатой бумаге); равномерно распределяется в пище; быстро и гомогенно смешивается с химусом (в отличие от таблетированных препаратов); синхронно попадает вместе с пищевым комком в тонкую кишку; быстро действует (при $pH > 6,0$ в течение 30 минут высвобождается 97% ферментов); обладает высокой интестинальной биодоступностью (100%). Кроме того, Креон обладает оптимальным соотношением активности липазы и колипазы - 1,9 (в других препаратах не превышает 1,5). Такое высокое содержание колипазы обусловлено использованием поджелудочных желез свиней, у которых соотношение активности колипазы и липазы составляет 2 – 4.

Для коррекции ферментопатий с легкой и средне-тяжелой панкреатической недостаточностью, развившихся в результате перенесенных заболеваний других органов и систем организма, в случаях переедания, при погрешностях в еде, показано применение менее активных (Креон 10 000 ЕД, Панцитрат 10 000 ЕД, Мезим-форте, Панкурмен и многие другие) панкреатических препаратов.

В настоящее время формируется мнение, согласно которому для купирования болевого синдрома (угнетения внешнесекреторной функции поджелудочной железы) у больных хроническим панкреатитом с **легкой и умеренной экзокринной недостаточностью и преобладанием болей в клинической картине болезни** в большей степени эффективны традиционные таблетки без энтеросолюбильной оболочки с высоким содержанием липазы. Это связано с тем, что кишечнорастворимая оболочка микротаблированных и микрокапсулированных препаратов панкреатина разрушается только в щелочной среде. Закисленная среда в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки (характерна для этой категории больных), основном месте выработки регуляторных пептидов поджелудочной железы, не позволяет энзимам

освободиться из оболочки и активизироваться. Из-за низкой активности протеаз препаратов не разрушается релизинг-пептид холецистокинина, а значит, не включается механизм регуляции секреции поджелудочной железы по типу отрицательной обратной связи. Таблетированные ферментные препараты в кишечнорастворимой оболочке (Мезим-форте 10 000 ЕД) также снимают болевой синдром у этой категории больных, так как большая их часть эвакуируется из желудка в межпищеварительный период, когда пищевой химус в двенадцатиперстной кишке отсутствует и мишенью для экзогенного трипсина становится релизинг-пептид холецистокинина.

При сочетании болей с выраженными нарушениями внешнесекреторной функции поджелудочной железы допустимо:

- сочетание микросферических, микротаблетированных препаратов панкреатина с их таблетированными формами выпуска;
- сочетание микросферических, микротаблетированных препаратов панкреатина с антисекреторными лекарствами (H₂-блокаторы, блокаторы протонной помпы);
- прием микросферических, микротаблетированных препаратов панкреатина в промежутках и во время приема пищи.

Увеличение числа сочетанных поражений органов пищеварения нередко требует назначения сложных и комбинированных ферментов. Их прием должен быть строго обоснован. Так препараты, имеющие в своем составе панкреатин, компоненты желчи, гемицеллюлозу, назначаются при недостаточной внешнесекреторной функции поджелудочной железы в сочетании с гипомоторной дискинезией желчевыводящей системы, при гипоацидных состояниях, малоподвижном образе жизни, запорах. Противопоказания к их назначению: острый и хронический панкреатит, острый и хронический гепатит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гиперкинетический тип дискинезии желчевыводящих путей в сочетании с панкреатической недостаточностью, дуоденогастральным рефлюксом, воспалительные заболевания кишечника, диарея, кишечная непроходимость.

Показанием к назначению панзинорма являются гипо- или анацидный гастрит в сочетании с панкреатической недостаточностью, так как он содержит панкреатин, холевую кислоту, пепсин, аминокислоты и соляную кислоту. Однако у пациентов с повышенной кислотообразующей функцией желудка его назначение не оправдано, так как увеличивается активность протеолитических ферментов кислот и снижается рН, что клинически проявляется изнуряющей изжогой. Панзинорм не следует назначать и при заболеваниях ассоциированных с *H.pylori*, так как пепсин и соляная кислота, входящие в его состав, могут снижать активность кислоторегулирующих препаратов, входящих в схемы антихеликобактерной терапии.

Препараты, в которые входят панкреатин и пеногасители (Пакреофлат) используются при сочетании экзокринной недостаточности поджелудочной железы с синдромом раздраженного кишечника, функциональной диспепсией и другими нарушениями пищеварительного тракта, сопровождающимися признаками вздутия кишечника, метеоризмом. Кроме ограничений, присущих панкреатину, их следует с осторожностью принимать одновременно с антацидными препаратами, содержащими гидроокись алюминия и карбонат магния.

Для коррекции экзокринной панкреатической недостаточности могут использоваться ферментные препараты, которые готовятся из растительного сырья. Они показаны особенно в тех случаях, когда пациент не переносит панкреатические энзимы (аллергия к свинине, говядине). Так как изменяющаяся желудочная среда не влияет на функции растительных энзимов, то они могут успешно применяться при невозможности снизить рН в двенадцатиперстной кишке (непереносимость антацидов, H₂-блокаторов, блокаторов протонной помпы). Энзимные препараты растительного происхождения противопоказаны больным с аллергией на их компоненты.

Доза ферментного препарата подбирается индивидуально в зависимости от выраженности экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Дозу целесообразно рассчитывать по липазе и начинать с небольшой (1000 ЕД ли-

пазы на кг массы в сутки). О достаточности дозы можно судить по клиническим (нормализация частоты и характера стула, нарастание массы тела) и лабораторным показателям (исчезновение в копрограмме креатореи, амилореи и стеатореи). В случае отсутствия эффекта доза препарата постепенно увеличивается. При тяжелой экзокринной недостаточности поджелудочной железы максимальная суточная доза составляет 18 000 ЕД на кг массы, но не более 350 000 ЕД. Больным, принимающим большие дозы (больше 200 000 ЕД липазы в сутки), показан более активный Креон 25000 (1 капсула соответствует 25000 ЕД липазы). Не имеет смысла постоянно повышать дозу до очень высокой. Важно помнить, что выраженная недостаточность поджелудочной железы никогда не поддается полной коррекции. Дозы выше 18000 ЕД/кг/сутки угрожаемы по развитию осложнения – стриктуры толстой кишки. Поэтому надо стремиться к тому, чтобы доза липазы была ниже 10000 ЕД на 1 кг массы тела в сутки. Ферменты следует назначать в каждый прием пищи или добавок, содержащих жиры. Капсулы, драже, таблетки необходимо проглатывать целиком в как можно более раннем возрасте. Многие дети способны проглотить целую капсулу в 3 – 4 года, некоторые раньше. Извлеченные из капсулы микротаблетки и микросферы нельзя смешивать со всем количеством пищи для данного кормления. Их рекомендуется смешать с небольшим количеством пищи или жидкости и незамедлительно принять из ложки одним глотком. Микросфера и микротаблетки нельзя раздавливать или жевать. Ферментный препарат распределяется в течение дня в соответствии с содержанием жира в пище. Длительность терапии определяется индивидуально. Прием ферментов прекращают в случае исчезновения клинических и копрологических признаков нарушений пищеварения.

При транзиторной и вторичной лактазной недостаточности, когда грудное вскармливание остается оптимальным и перспективным, предпочтительно использовать препараты, содержащие β -галактидазу: Керулак, Лактейд, лактразу. Первые два препарата заранее добавляют в молоко и выдерживают не-

сколько часов для ферментации, лактазу принимают в капсулах во время каждого кормления молоком. Дозу препаратов подбирают индивидуально.

Факторы, препятствующие исчезновению стеатореи

Несмотря на то, что с помощью ферментных препаратов удается значительно уменьшить степень стеатореи, полного и стойкого ее исчезновения удается достичь не всегда. Причиной тому могут быть:

- Малая доза препарата;
- Неодновременный выход энзимов из желудка с пищей (минимикросферы, микросферы, микротаблетки, имеющие диаметр не более 2,0мм, покидают желудок быстрее, нежели таблетки или драже большего диаметра);
- Повышенная кислотность среды желудка или двенадцатиперстной кишки (при этом рН-чувствительная оболочка микросфер или микротаблеток в кислой среде двенадцатиперстной кишки и тонкого кишечника не растворяются, а соответственно не действует фермент);
- Низкая мицелярная концентрация желчных кислот из-за их осаждения в патологически кислом содержимом двенадцатиперстной кишки. В кислой среде жирные кислоты, которые образуются при переваривании жиров масляной/водной интерфазе, не конвертируются в мыла, а остаются в протонированной форме. В этой форме жирные кислоты не переходят в мицелярную фазу и остаются в масляной фазе;
- Нарушения захвата и транспорта длинноцепочечных жирных кислот через слизистый слой;
- Расстройства моторики кишечника;
- Укорочение тонкой кишки, стриктуры в области кишечного анастомоза, спайки вследствие хирургического лечения;

- Структурные аномалии кишечника (незавершенный поворот кишечника).

Способы, позволяющие преодолеть стеаторею

- Увеличить дозу ферментного препарата;
- Заменить препараты в виде таблеток или драже на микроаблетированные, микросферические или минимикросферические с рН-чувствительной оболочкой формы выпуска;
- Снижение кислотности желудочного сока, если не удается установить адекватный контроль над симптомами даже при использовании защищенных рН-чувствительной оболочкой ферментов. Можно использовать антациды (необходимо помнить, что антациды, содержащие кальций или магний, ослабляют действие ферментов), циметидин, ранитидин, омепразол (побочные эффекты длительной терапии ими пока не изучались).

Побочные эффекты при назначении ферментных препаратов

- Раздражение слизистой ротовой полости может развиваться при использовании препаратов в форме порошка, при разжевывании или удержании во рту кислотоустойчивых микросфер, микроаблеток, а также при растворении в среде с рН более 5,5;
- Раздражение ротовой полости ребенка и сосков матери при использовании старых препаратов в форме порошка в терапии грудных детей, вскармливаемых грудью;
- Перианальное раздражение, связанное с выведением большого количества ферментов со стулом при ускоренном интестинальном транзите или чрезмерных дозах ферментов;
- Клинически незначимые иммунологические реакции;
- Острые и хронические аллергические реакции на препараты из поджелудочной железы свиней (у лиц с аллергией к белкам свинины), круп-

- ного рогатого скота (у лиц с аллергией к белкам говядины), растительного происхождения (у лиц с аллергией на грибки, растения);
- Запоры, обусловленные слишком быстрым повышением дозы ферментов;
 - Нарушения всасывания фолиевой кислоты в кишечнике (при использовании высоких доз);
 - Нарушение всасывания железа (при лечении ферментами в больших дозах);
 - Гиперурикемия и гиперурикурия при использовании менее очищенных панкреатических экстрактов прошлого поколения. Не является проблемой при использовании современных микросферических препаратов;
 - Фиброзная колонопатия (предполагается связь с прогрессивным повышением дозы панкреатина до высоких цифр);
 - Гемицеллюлоза может провоцировать развитие диареи у пациентов с неизменным или учащенным стулом;
 - Диарея, поражение кишечника и печени при использовании препаратов, содержащих компоненты желчи.

Список литературы

1. Бельмер, С.В. Экзокринная панкреатическая недостаточность у детей. Современные пути диагностики и лечения / С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина, А. А. Коваленко, Л.М. Карпина // *Вопр. современной педиатрии*. 2003. Т. 2, № 6. С. 38–42.
2. Захарова, И.Н. Применение ферментных препаратов при нарушениях пищеварения у детей / И.Н. Захарова, Н.А. Коровина, Н.Е. Малова // *РМЖ*. 2005. Т.13, № 17. С. 1188–1192.
3. Захарова, И.Н. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы / И.Н. Захарова, Н.А. Коровина, Н.Е. Малова // *Вопр. современной педиатрии*. 2003. Т. 2, № 5. С. 44–50.
4. Ивашкин, В.Т. Эффективность микрокапсулированных ферментов, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, при хроническом панкреатите / В.Т. Ивашкин, А.В. Охлобыстин, Н.И. Баярмак // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2001. Т. XI, № 5. С. 15–19.
5. Калинин, А.В., Джанашия Е.А. Лечение хронического панкреатита ферментными препаратами / А.В. Калинин, Е.А. Джанашия // *Consilium medicum*. 2003. Т. 7, № 6. С. 448–451.
6. Коротько, Г.Ф. Секрция поджелудочной железы / Г. Ф. Коротько // М.: Триада, 2002. 224с.
7. Львова, М.С. Ферментные препараты в лечении функциональной диспепсии / М.С. Львова // *РМЖ*, приложение: болезни органов пищеварения. 2004. Т. 6, № 2. С. 75–77.
8. Мухина, Ю.Г. Применение ферментных препаратов при экзокринной недостаточности поджелудочной железы у детей / Ю.Г. Мухина, Г. В. Римарчук // *Вопр. современной педиатрии*. 2004. Т. 3, № 3. С. 70–74.
9. Охлобыстин, А.В. Пищеварительные ферменты в гастроэнтерологии / А. В. Охлобыстин, Э.Р. Буклис // *Consilium medicum*. 2003. Т. 5, № 6. С. 322–327.

10. Цветкова, Л.Н. Панкреатическая недостаточность у детей / Л.Н. Цветкова // *Вопр. современной педиатрии*. 2003. Т. 2, № 3. С. 60–66.
11. Охлобыстин, А.В. Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии / А. В. Охлобыстин // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2001. Т. XI, № 2. С. 34–38.
12. Щербаков, П.Л. Ферментные препараты в педиатрии / П. Л. Щербаков // *Вопр. современной педиатрии*. 2003. Т. 2, № 1. С. 1-4.
13. Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis: results of a case-controlled study / R.L. Smyth [et al.] // *Lancet*. 1995. Vol. 346. P. 1247–1251.
14. Gastric emptying of pancreatin granules and dietary lipids in pancreatic insufficiency / P. Norregard [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. 1996. № 10. P. 427–432.
15. High dose pancreatic enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis / S.C. Fitzsimmons [et al.] // *J. Med*. 1977. Vol. 336. P. 1283–1289.
16. Human postprandial gastric emptying of 1-3 millimeter spheres / J. H. Meyer [et al.] // *Gastroenterol*. 1988. №. 94. P. 1315–1325.
17. Langman, I. Adverse effects of drugson the small and large intestine / I. Langman // *J. Prescr*. 1997. Vol. 34, № 4. P. 187–192.
18. Layer, P. Enzyme pellet size and luminal nutrient digestion in pancreatic insufficiency / P. Layer // *Digestion*. 1992. Vol. 52. P. 100.
19. Lloyd-still, J.D. Cystic Fibrosis, Crohn's disease, biliary abnormalities and cancer / J.D. Lloyd-still // *J. Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990. №. 11. P. 434–437.
20. Mundlos, S. Monitoring enzyme replacement treatment in exocrine pancreatic insufficiency using the cholesteryl octanoate breath test / S. Mundlos, P. Kuhnelt, G. Adler // *Gut* 1991. № 31. P. 1324–1328.
21. Uric acid serum concentrations in CF children after pancreatic enzyme supplementation / S. Wiersbitzky [et al.] // *Paediatric und Grenzgebiete*. 1989. № 28. P. 171–173.

Оглавление

1. Физиология пищеварения у детей (Л.И Вязова, В.И.Бобровничей)	3
2. Причины нарушения пищеварения (В.И.Бобровничей)	11
3. Классификация ферментных препаратов и их краткая характеристика (В.И.Бобровничей)	13
4. Показания и противопоказания для назначения ферментных препаратов (В.И.Бобровничей)	18
5. Факторы, препятствующие исчезновению стеатореи (В.И.Бобровничей)	23
6. Способы, позволяющие преодолеть стеаторею (В.И.Бобровничей)	24
7. Побочные эффекты при назначении ферментных препаратов (В.И.Бобровничей)	25
8. Список литературы	26

