

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
2-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

В. И. БОБРОВНИЧИЙ, Л. И. ВЯЗОВА

ЭНЗИМОКОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие



Минск 2007

УДК 616.3–008.931–053.2 (075.8)
ББК 54.13 я 73
Б 72

Утверждено Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 28.02.2007 г., протокол № 6

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. Д. Д. Мирутко; канд. мед. наук, доц.
В. И. Твардовский

Бобровничай, В. И.

Б 72 Энзимокоррекция нарушений пищеварения у детей : учеб.-метод. пособие /
В. И. Бобровничай, Л. И. Вязова. – Минск: БГМУ, 2007. – 20 с.

ISBN 978–985–462–697–0.

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

Предназначено для студентов всех факультетов.

Учебное издание

Бобровничай Владимир Иванович
Вязова Людмила Иосифовна

ЭНЗИМОКОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск В. И. Бобровничай
Редактор Н. В. Тишевич
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 01.03.07. Формат 60×84/16. Бумага писчая «КюмЛюкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,11. Тираж 130 экз. Заказ 274.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусский государственный медицинский университет.

ЛИ № 02330/0133420 от 14.10.2004; ЛП № 02330/0131503 от 27.08.2004.

220030, г. Минск, Ленинградская, 6.

ISBN 978–985–462–697–0

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2007

Физиология пищеварения у детей

Питание организма, усвоение 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, а содержащийся в пищевых продуктах, подвергшихся термической обработке, гидролизуется этим ферментом легко. Переваривание полисахаридов во рту только начинается, так как пища здесь 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 ($\text{pH} = 1,5-2,5$). Лишь в более глубоких слоях пропитанного слюной пищевого комка, куда желудочный сок проникает не сразу, некоторое время еще продолжается 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 моносахаров, 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 B_{12}
Подвздошная кишка	Всасывание желчных кислот, воды, натрия, витамина B_{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, жиры в которой эмульгированы. Умеренная кислотность желудочного содержимого у этой категории детей, также и желудочная липаза (рН значительно выше, чем у взрослых) способствуют перевариванию эмульгированного жира материнского молока.

Расщепление в желудке белковых веществ на более простые соединения обеспечивают два фактора: наличие кислой реакции в желудочном соке и 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 у взрослого человека, однако существуют значительные отличия, связанные с возрастными особенностями. Химозин (сычужный фермент), створаживающий молоко в мелкие хлопья, лучше всего действует в слабо кислой среде (рН 6–6,5), но может функционировать в нейтральной и слабо щелочной. Его активность с возрастом человека 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 (неактивной формы фермента) под влиянием соляной кислоты. Так как после рождения ребенка выделяется желудочный сок в малом количестве и с низкой кислотностью, 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 амилитических, 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;

– 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.

Таблица 2

**Ферменты экзокринного секрета поджелудочной железы
и их гидролизуемые субстраты**

Ферменты	Число выделенных изоформ	Активаторы	Гидролизуемые субстраты
<i>Зимогены</i>			
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	»	Внутренние связи белка в зоне нейтральных аминокислот, эластин
Прокарбоксипептидаза А	1	»	Наружные связи белков, включая ароматические и нейтральные алифатические аминокислоты
Прокарбоксипептидаза В	2	»	Наружные связи белков, включая ароматические и основные аминокислоты с карбоксильного конца
Профосфолипаза А ₂	1	»	Фосфатидилхолин (образование лизофосфатидилхолин и жирных кислот)
<i>Энзимы</i>			
α-Амилаза	1	–	α-1,4-Гликозидные связи крахмала, гликогена
Липаза	1	–	Триглицериды (образование 2-моноглицеридов и жирных кислот)
Карбоксилэстера-липаза	1	–	Эфиры холестерина, жирорастворимых витаминов: три-, ди- и моноглицериды
Рибонуклеаза	1	–	РНК, олигонуклеотиды
Дезоксирибонуклеаза	1	–	ДНК, олигонуклеотиды
Колипаза	1	–	–

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 обра-

зуются, в основном, дисахариды и небольшое количество глюкозы. Оптимум рН для амилазы составляет 7,0. Активность поджелудочной амилазы зависит от возраста ребенка: к концу 1-го 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 (лактазой, сахаразой). Всасывание углеводов происходит в виде моносахаров в проксимальных отделах тонкого кишечника. Гидролиз жиров осуществляется ферментами поджелудочной железы (липазой, фосфолипазой А, колипазой и др.) при участии желчи, вырабатываемой печенью и поступающей в полость 12-перстной кишки.

По мнению И. П. Павлова, «главная роль желчи — 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 последние 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 создавая 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 дефицитом желчи, колипазы, что необходимо проверять для назначения адекватной терапии. Липолитическая активность пищеварительного сока увеличивается по мере роста ребенка, достигая максимума в конце 1-го 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 парацеллюлярно без превращений в стенке кишечника. Жирные кислоты с длинной цепью всасываются в виде мицеллы. Резко затрудняет 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 самих 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 др.) 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, прокариксипептидазу) с высвобождением соответственно химотрипсина, эластазы и карбоксипептидазы. Они осуществляют гидролиз белков до пептидов и аминокислот. Неполный гидролиз может быть связан как с нарушением формирования зимогенов, так и с 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 карбоксипептидаза и кишечные аминопептидаза и дипептидаза (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 играют 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 действиях 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 стимуля-

ций. 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 этого биологически активного вещества сокращается желчный пузырь, увеличивается секреция ферментов поджелудочной железы и соляной кислоты. Прием пищи, ацидофикация двенадцатиперстной кишки вызывают увеличение выработки холецистокинина через усиление секреции его рилизинг-пептида, воздействующего на рецепторы I-клеток. Важно подчеркнуть, что рилизинг-пептид, выделяясь в просвет двенадцатиперстной кишки, становится мишенью протеолитических ферментов, в первую очередь, трипсина. При наличии достаточного количества трипсина в просвете рилизинг-пептид разрушается и не достигает рецепторов I-клеток, тем самым притормаживая 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 употреблении за 30–60 минут до принятия пищи.

Причины нарушения пищеварения

Расстройство переваривания пищи может быть определено многочисленными факторами, обусловленными как временными дисфункциями органов пищеварения, так и хроническими болезнями. При этом нарушение функции пищеварения того или иного органа может быть первичным вследствие поражения самого органа (снижается или отсутствует синтез ферментов) или вторичным из-за нарушения функционирования других органов и систем (дефицит рилизинг-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), переизбытке, погрешностях в питании;

– 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 снижается способность к нейтрализации кислотности желудочного сока, попадаемого в двенадцатиперстную кишку;

– дефицита желчных кислот в тонкой кишке при билиарной обструкции, гепатитах, циррозе, патологии терминального отдела тонкой кишки и ее дисбиозе.

2. Недостаточность 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 назначение новорожденным и детям. Качество фермент-

ного препарата определяется содержанием ферментов и стабильностью их активности, что необходимо для адекватной терапии. В настоящее время зарегистрировано большое количество таких лекарств. Одни из них растительного происхождения (Ораза, Пепфиз, Юниэнзим, Вобэнзим), другие животного: 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 (10 000 ЕД)	Липаза 10 000 ЕД, амилаза 8000 ЕД, протеазы 600 ЕД
Креон (25 000 ЕД)	Липаза 25 000 ЕД, амилаза 18 000 ЕД, протеазы 1000 ЕД
Креон для детей	Липаза 5000 ЕД, амилаза 3600 ЕД, протеазы 200 ЕД
Панцитрат (10 000 ЕД)	Липаза 10 000 ЕД, амилаза 9000 ЕД, протеазы 500 ЕД
Панцитрат (25 000 ЕД)	Липаза 25 000 ЕД, амилаза 22 500 ЕД, протеазы 250 ЕД
Пензитал	Липаза 6000 ЕД, амилаза 4500 ЕД, протеазы 300 ЕД
Ликреаза	Липаза 12 000 ЕД, амилаза 14 000 ЕД, протеазы 660 ЕД
Панкреон	Липаза 10 000 ЕД, амилаза 8000 ЕД, протеазы 550 ЕД
Мезим-форте	Липаза 3500 ЕД, амилаза 4200 ЕД, протеазы 250 ЕД
Мезим-форте (10 000 ЕД)	Липаза 10 000 ЕД, амилаза 7500 ЕД, протеазы 375 ЕД
Фестал	Липаза 6000 ЕД, амилаза 4500 ЕД, протеазы 300 ЕД, желчь 25 мг, гемицеллюлоза 50 мг
Дигестал	Липаза 6000 ЕД, амилаза 5000 ЕД, протеазы 300 ЕД, желчь 25 мг, гемицеллюлоза 50 мг
Кадистал	Липаза 6000 ЕД, амилаза 4500 ЕД, протеазы 300 ЕД, желчь 25 мг, гемицеллюлоза 50 мг
Котазим-форте	Липаза 6000 ЕД, 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 10 000 ЕД, 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

Название препарата	Состав препарата
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 др. (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, включающие только панкреатин (липазу, амилазу, протеазы) и изготавливающиеся 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. Такая потеря активности может происходить также в начальном отделе тонкого кишечника. Последнее наблюдается при снижении рН вследствие выраженного снижения выработки бикарбонатов поджелудочной железой, поступлении 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 (кукурму), 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, устраняющие метеоризм.

Четвертая группа — это ферментные препараты растительного происхождения. Папаин — протеолитический фермент, полученный из сока плодов дынного дерева, схож 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 листьев. 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 слабо-растворимые вещества, тем самым уменьшая вздутие живота.

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

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

Лекарственные формы, которыми представлены препараты, весьма разнообразны: порошок, капсулы, драже и таблетки в (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 др.) — 5 мм и более. Тем не менее, известно, что для прохождения из желудка в кишечнике 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 химусом созданы ферментные препараты в виде микро таблеток (Нутризим 10 000, Панцитрат 10 000, Панцитрат 25 000, Панкреаза, диаметр частицы которых составляет 1,8–2,2 мм), микросфер (Котазим 10 000, Котазим 20 000, Нутризим^a GR с диаметром микросферы 1,8–2,2 мм) или минимикросфер (Креон 10 000, Креон 25 000, Креон для детей с диаметром минимикросферы 1,0–1,2 мм), заключенных в желатиновые капсулы. При попадании в желудок желатиновые капсулы быстро растворяются, микросферы (микро таблетки) смешиваются с пищей и синхронно с ней постепенно поступают в двенадцатиперстную кишку.

Показания и противопоказания для назначения ферментных препаратов

Выбор ферментного препарата (состава, лекарственной формы, дозы) 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 — в начале приема пищи, для купирования болевого синдрома — в промежутках 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 экзокринной 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 минимикросферическая форма выпуска имеет ряд преимуществ: возможность использования у детей с рождения (при невозможности проглотить целиком капсулу, ее содержимое высыпает непосредственно в ложку или смешивают с небольшим количеством питания непосредственно перед кормлением); легкость дозирования (высыпать и равномерно распределить содержимое капсулы по разлиненной 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 среднетяжелой панкреатическими недостаточностями, развившимися в результате перенесенных заболеваний других органов и систем организма, в случаях переедания, при погрешностях в питании, показано применение менее активных (Креон 10 000 ЕД, Панцитрат 10 000 ЕД, Мезим-форте, Панкурмен и др.) панкреатических препаратов.

В настоящее время формируется мнение, согласно которому для купирования болевого синдрома (угнетения внешнесекреторной функции поджелудочной железы) у больных хроническим панкреатитом с легкой или 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 рилизинг-пептид холецистокинина, а, значит, не включается механизм регуляции секреции поджелудочной железы по типу отрицательной обратной связи.

Таблетированные препараты в кишечнорастворимой оболочке (Мезим-форте 10 000 ЕД) также снимают болевой синдром у этой категории больных, так как большая часть ферментов эвакуируется из желудка в межпищеварительный период, когда пищевой химус в двенадцатиперстной кишке отсутствует, и мишенью для экзогенного трипсина становится рилизинг-пептид холецистокинина.

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

- сочетание микросферических, микротаблированных препаратов панкреатина с их таблетированными формами выпуска;
- сочетание микросферических, микротаблированных препаратов панкреатина с антисекреторными лекарствами (H₂-блокаторы, блокаторы протонной помпы);
- прием микросферических, микротаблированных 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 со-

четании с гипомоторной дискинезией желчевыводящей системы, при гипоацидных состояниях, малоподвижном образе жизни, запорах. Противопоказания к применению: 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 препарат содержит панкреатин, холевую и соляную кислоты, пепсин, аминокислоты. Однако у пациентов с повышенной кислотообразующей функцией желудка назначение Панзинорма не оправдано, так как увеличивается активность протеолитических ферментов кислот и снижается рН, что клинически проявляется изнуряющей изжогой. Панзинорм не следует прописывать и при заболеваниях, ассоциированных с *H. pylori*, так как пепсин и соляная кислота в его составе 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 гидроксид 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 липазы 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 недоста-

точности 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 25 000 (1 капсула соответствует 25 000 ЕД липазы). Важно помнить, что нет смысла постоянно повышать дозу до очень высокой, так как выраженная недостаточность поджелудочной железы никогда не поддается полной коррекции. Дозы выше 18 000 ЕД/кг/сут угрожаемы вследствие развития осложнения — стриктуры толстой кишки. Поэтому надо стремиться к тому, чтобы доза липазы была ниже 10 000 ЕД/кг/сут. Ферменты следует назначать в каждый прием пищи или в добавки, содержащие жиры. Капсулы, драже, таблетки необходимо научить принимать 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 совмещать с небольшим количеством пищи или жидкости и незамедлительно принимать из ложки одним глотком (микросферы 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 несколько часов для ферментации, лактразу 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 получается достичь не всегда. Причинами тому могут быть:

- малая доза препарата;
- одновременный выход энзимов из желудка с пищей (минимикросферы, микросферы, микротаблетки, имеющие диаметр не более 2,0 мм, покидают желудок быстрее, нежели таблетки или драже большего диаметра);
- повышенная кислотность среды желудка или двенадцатиперстной кишки (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 в масляной/водной интерфазе, не конвертируются в мыла, а остаются в протонированной форме, то есть не переходят в мицелярную фазу и остаются в масляной;

– 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

1. Увеличить дозу ферментного препарата.

2. Заменить препараты в виде таблеток или драже на микроаблетированные, микросферические или минимикросферические с рН-чувствительной оболочкой формы выпуска.

3. Снизить кислотность желудочного сока, если не удастся установить адекватный контроль над симптомами даже при использовании защищенных рН-чувствительной оболочкой ферментов. Можно использовать антациды (необходимо помнить, что эти лекарственные средства содержат кальций или магний, ослабляющий действие ферментов), циметидин, ранитидин, омепразол (побочные эффекты длительной терапии ими пока не изучались).

Побочные эффекты

при назначении ферментных препаратов

1. 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.

2. Раздражение ротовой полости ребенка и сосков матери при использовании старых препаратов в форме порошка для терапии грудных детей.

3. Перианальное раздражение, связанное с выведением большого количества ферментов со стулом при ускоренном интестинальном транзите или чрезмерных дозах ферментов.

4. Клинически незначимые иммунологические реакции.

5. Острые и хронические аллергические реакции на препараты из поджелудочной железы свиней (у лиц с аллергией к белкам свинины),

крупного рогатого скота (к белкам говядины), растительного происхождения (на грибки, растения).

6. Запоры, обусловленные слишком быстрым повышением дозы ферментов.

7. Нарушения всасывания фолиевой кислоты в кишечнике (при использовании высоких доз).

8. Нарушение всасывания железа (при лечении ферментами в больших дозах).

9. Гиперурикемия и гиперурикурия при использовании менее очищенных панкреатических экстрактов прошлого поколения. Не является проблемой при использовании современных микросферических препаратов.

10. Фиброзная колонопатия (предполагается связь с прогрессивным повышением дозы панкреатина до высоких цифр).

11. Гемицеллюлоза может провоцировать развитие диареи у пациентов с неизменным или учащенным стулом.

12. Диарея, поражение кишечника и печени при использовании препаратов, содержащих компоненты желчи.

Литература

1. *Экзокринная панкреатическая недостаточность у детей. Современные пути диагностики и лечения* / С. В. Бельмер [и др.] // *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 энтеро-солюбиальной 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.* Лечение хронического панкреатита ферментными препаратами / А. В. Калинин, Е. А. Джанашия // *Consilium medicum*. 2003. Т. 7. № 6. С. 448–451.
6. *Коротько, Г. Ф.* Секреция поджелудочной железы / Г. Ф. Коротько // М.: Триада. 2002. 224 с.
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-controlied 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

Физиология пищеварения у детей (<i>Л. И. Вязова, В. И. Бобровничей</i>)	3
Причины нарушения пищеварения (<i>В. И. Бобровничей</i>).....	8
Классификация ферментных препаратов и их краткая характеристика (<i>В. И. Бобровничей</i>)	9
Показания и противопоказания для назначения ферментных препаратов (<i>В. И. Бобровничей</i>).....	13
Факторы, препятствующие исчезновению стеатореи (<i>В. И. Бобровничей</i>).....	16
Способы, позволяющие преодолеть стеаторею (<i>В. И. Бобровничей</i>).....	17
Побочные эффекты при назначении ферментных препаратов (<i>В. И. Бобровничей</i>).....	17
Литература.....	18