Современная ферментотерапия у детей

В работе практического врача все чаще встречаются пациенты с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы (ПЖ), что связано с увеличением числа детей, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), при этом реактивные изменения ПЖ встречаются у 15–20% больных. Это обусловливает необходимость понимания правил назначения детям ферментных препаратов.

Об основных моментах, знание которых необходимо при проведении коррекции экзокринной недостаточности ПЖ, поговорим с доктором медицинских наук, профессором кафедры госпитальной педиатрии №2 ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, **Ириной Николаевной Холодовой**.

– Ирина Николаевна, напомните, пожалуйста, что должен знать и понимать педиатр о механизме развития экзокринной панкреатической недостаточности (ЭПН) у детей.

– Основными функциями ПЖ, как известно, являются эндокринная и экзокринная. Эндокринная функция – продукция инсулина и глюкагона, регулирующих углеводный обмен. Экзокринная – образование и депонирование ферментов для переваривания жиров, белков и углеводов – главным образом, трипсина и химотрипсина, панкреатической липазы и амилазы. Основной панкреатический секрет содержит ионы бикарбоната, участвующие в нейтрализации кислого желудочного химуса. Ферменты обеспечивают расщепление пищевых субстратов, продукты которых всасываются и обеспечивают энергетические и пластические потребности организма.

Соответственно, при поражении ПЖ происходит нарушение пищеварения, что обязательно будет проявляться клиническими симптомами, известными каждому практическому врачу.

По механизму развития ЭПН может быть абсолютной и относительной. Абсолютная ЭПН обусловлена недостаточным поступлением панкреатических ферментов в двенадцатиперстную кишку (ДПК) в связи со снижением их продукции секреторными клетками ПЖ и/или нарушением оттока панкреатического секрета по протокам (например, при муковисцидозе, гипоплазии ПЖ, синдроме Швахмана–Даймонда и др.). Относительная ЭПН определена отсутствием условий для адекватной работы ферментов (собственных или введенных извне) в ДПК, например при язвенной болезни, холепатиях, гастродуоденитах, болезни кишечника, нарушении моторики ЖКТ и др. В практике врача-педиатра в большинстве случаев встречается относительная ЭПН. Основные причины относительной ЭПН у детей: незрелость ПЖ; деструкция ацинарных клеток (снижение синтеза ферментов); дефицит белка в пище (нарушение синтеза ферментов); ускоренный пассаж пищи по ЖКТ; нарушение перемешивания ферментов (гастро- и дуоденостаз); недостаточность активации ферментов из-за дефицита энтерокиназы и желчи; нарушение кишечного микробиоценоза (инактивация и разрушение ферментов).

– Какой симптомокомплекс, как правило, указывает на недостаточность экзокринной функции ПЖ?

– Наиболее частым и первичным симптомом становятся боли в животе, которые не купируются анальгетиками и спазмолитиками. В последующем появляются жалобы на изменение характера стула: разжиженный, жирный стул, который плохо смывается с горшка; отмечаются полифекалия, снижение физической активности ребенка, а также изменение нутритивного статуса.

– Ирина Николаевна, какие исследования Вы рекомендуете для уточнения вовлеченности ПЖ?

– Для уточнения функции ПЖ используются доступные методы исследования 1-го уровня: копрологический анализ фекалий (выявляются креаторея и стеаторея 1-го типа за счет нейтрального жира при абсолютной недостаточности и незначительная стеаторея при относительной недостаточности) и липидограмма кала (увеличение экскреции триглицеридов).

Если диагноз не удается поставить, то можно прибегнуть к более дорогостоящим методикам: тесту с фекальной эластазой-1 (при абсолютной недостаточности – снижение ее активности менее 200 мг/г; при относительной недостаточности, как правило, ее значение не меняется или меняется незначительно); прямым тестам внешнесекреторной функции (исследование содержания панкреатических ферментов в дуоденальном содержимом); исследованию изоферментов амилазы, трипсина, липазы сыворотки крови; PABA, или ПАБК-тесту (пептидный или бентираминовый тест – после нагрузки параминобензойной кислотой исследуют мочу на содержание ферментов).

> **Важным является тот факт, что микронизированные формы легко дозировать даже самым маленьким пациентам**

– Чем должен руководствоваться педиатр, выбирая тот или иной ферментный препарат?

– Среди основных требований, предъявляемых к современным ферментным препаратам, можно назвать следующие:

- Наличие в препарате достаточного количества стандартизированных ЕД липазы.
- Сбалансированный состав активных компонентов, обеспечивающих полный гидролиз нутриентов в полости ДПК.
- Лекарственная форма должна обеспечивать равномерное и быстрое перемешивание компонентов препарата с пищей, одномоментный пассаж через привратник в ДПК.
- Препарат должен иметь кислотоустойчивую оболочку, которая защитит ферменты от агрессивной среды желудка (ограничит контакт ферментов с соляной кислотой, пепсином, протеазами).
- Препарат не должен содержать компоненты желчи.
- Желательно, чтобы препарат был разрешен к применению у детей, начиная с рождения.

В ряде случаев следует руководствоваться и доступностью для пациента препарата по цене. Также имеют значение возраст пациента и наличие лекарственной формы, удобной для приема, например, у грудных детей. Ведь применение ферментов в форме таблеток в таком возрасте исключено.

– Каковы современные рекомендации по применению ферментотерапии у детей при ЭПН?

– Следует сказать, что терапия основного заболевания является обязательным условием эффективного лечения и определяется характером патологического процесса, продолжается от 2–4 нед до нескольких месяцев. В педиатрической практике не рекомендуется применять комбинированные препараты панкреатических ферментов, содержащие желчные кислоты и гемицеллюлозу, поскольку последние могут усиливать моторику кишечника, уменьшая возможность адекватного смешивания ферментов с химусом. При нарушении оттока панкреатического секрета (дисфункция сфинктера Одди по панкреатическому типу, панкреатит) целесообразно применение спазмолитических препаратов.

Согласно современным представлениям о ферментотерапии лечение должно осуществляться в основном препаратами, содержащими свиной панкреатин. В его состав входят панкреатическая липаза и колипаза, по своим свойствам очень близкие человеческим белкам. Свиной панкреатин отличается особенно высокой липолитической активностью.

Заместительная терапия, направленная на коррекцию сниженной экзокринной функции ПЖ, должна проводиться современными высокоактивными препаратами панкреатических ферментов*, которые отвечают всем перечисленным требованиям. Наибольшей активностью обладают микронизированные формы ферментных препаратов с кислотоустойчивой оболочкой (например, Пангрол®, содержащий минитаблетки). Высокая активность этих препаратов определяется, во-первых, высокой степенью активности исходного субстрата (панкреатина), используемого для производства данных препаратов, во-вторых, данная лекарственная форма обеспечивает равномерное перемешивание активного вещества с желудочным содержимым и его синхронное прохождение вместе с химусом в ДПК. Важным является и тот факт, что микронизированные формы легко дозировать даже са-

> **На последнем Конгрессе детских гастроэнтерологов, состоявшемся весной этого года, ведущими специалистами в детской гастроэнтерологии были разработаны и утверждены дозы ферментных препаратов для детей разного возраста**

*Бельмер С.В., Приворотский В.Ф., Рычкова С.В. и др. Применение высокоактивных форм панкреатина в педиатрической практике (проект протокола). Материалы XXI Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. М., 2014; с. 249–54.

**Приведенные в тексте и таблице дозы ферментных препаратов, рекомендованные ведущими специалистами в области детской гастроэнтерологии на 21 Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, отличаются от доз, указанных в инструкции по применению препарата Пангрол®.

Пангрол® – капсулированный ферментный препарат, разработанный по инновационной технологии и удобный для применения у детей:

- **содержит минитаблетки 2×2 мм с функциональной мембраной,**
- **каждая минитаблетка содержит 500 ЕД липазы.**

мым маленьким пациентам. Так например, капсулы препарата Пангрол® содержат минитаблетки, которые имеют одинаковый размер 2×2 мм, и каждая минитаблетка содержит ~500 ЕД липазы, что позволяет легко подбирать дозировку даже для маленьких детей. Для этого необходимо открыть капсулу препарата Пангрол® и отсчитать нужное количество минитаблеток, перемешать с пищей/питьем и дать малышу.

– При каких заболеваниях ПЖ не следует назначать ферментные препараты?

– В соответствии с последними рекомендациями противопоказаниями к назначению препаратов панкреатических ферментов являются*:

- острый панкреатит (в первые 7–10 сут);
- обострение хронического панкреатита (в первые 3–5 сут).

Также не следует их применять при воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит) и указании в анамнезе на аллергические реакции на свинину или говядину.

– Как правильно рассчитывать дозу назначаемых ферментов?

– Это очень важный вопрос. В случае коррекции дисфункции ПЖ необходимо подобрать такую дозу, чтобы препарат оказал максимальное терапевтическое воздействие, ликвидировал все патологические симптомы. Накопленный опыт по применению ферментных препаратов у детей разного возраста позволил определить дозы препаратов на основе панкреатина, причем расчет дозы осуществляется по содержанию липазы как наиболее важному ферменту, участвующему в переваривании липидов. На последнем Конгрессе детских гастроэнтерологов, состоявшемся весной этого года, ведущими специалистами в детской гастроэнтерологии были разработаны и утверждены дозы ферментных препаратов для детей разного возраста, которые рекомендовано использовать при лечении симптомов экзокринной недостаточности ПЖ*. Дозировки, которые должны быть рекомендованы детям разных возрастных категорий, приведены в табл. 1–3.

– Когда должна проводиться коррекция дозы?

– Перерасчет дозировки следует проводить при отсутствии эффекта на ферментный препарат (например, при сохраняющемся жире в стуле при визуальном осмотре или нейтральном жире в копрограмме). В течение 4–5 дней необходимо оценить правильность основного диагноза и, если сомнений в правильности диагноза нет, повысить дозу препарата.

– Приведите, пожалуйста, пример расчета дозы ферментных препаратов.

– Пример: рассчитать дозу препарата ребенку 6 мес, весом 7 кг, находящемуся на грудном вскармливании. На одно кормление ребенок должен получить не менее 2500 ЕД** препарата по липазе (см. табл. 1**). Пангрол® 10 000: 1 капсула – это 10 000 ЕД, при этом 1 минитаблетка, заключенная в капсулу, содержит 500 ЕД. Следовательно, данному ребенку необходимо дать в каждое кормление 5 минитаблеток** (2500 ЕД:500=5) препарата.

Минитаблетки можно добавить в грудное молоко и дать ребенку с ложечки.

– Как долго следует принимать ферментные препараты?

– Продолжительность применения высокоактивных препаратов панкреатических ферментов определяется индивидуально на основании характера заболевания. Побочных эффектов в связи с длительным применением препаратов не описано. Если ферментные препараты назначены пациенту с абсолютной недостаточностью ПЖ (например, муковисцидоз), то их применение пожизненно. Если речь идет об относительной панкреатической недостаточности, то наш собственный опыт показывает, что обычно курс составляет не менее 2 нед. Как правило, препарат назначается до исчезновения симптомов панкреатической недостаточности плюс еще 5–7 дней. О возможности прекращения терапии судят по симптомам: устойчивой нормализации стула, восстановлению аппетита, набору массы тела, восстановлению параметров копрологического исследования.

– Ранее Вы упоминали, что ферментные препараты могут быть неэффективны. В чем может быть причина?

– Возможных причин неэффективности терапии ферментными препаратами может быть достаточно много. Среди них:

- Неточная диагностика основного заболевания и неадекватность терапии.
- Несоблюдение назначенной схемы лечения: снижение кратности приема или прием фермента в неправильное время.
- Наличие стеатореи внепанкреатического происхождения (целиакия, лямблиоз, синдром избыточного бактериального роста и др.).
- Наличие гиперхлоргидрии, воспалительных изменений желудка и ДПК, приводящих к несвоевременному высвобождению ферментов из лекарственной формы с их частичной инактивацией, что требует назначения секретолитиков, антацидных средств, цитопротекторов.

Расстройства моторики кишечника требуют дополнительной коррекции дискинетических нарушений и применения про- или нормокинетиков.

– Ирина Николаевна, благодарим Вас за интервью.

Коррекция вторичной/относительной экзокринной недостаточности

Стартовая доза (на массу тела)**

Таблица 1. Дети младше 1 года (естественное вскармливание)

Масса тела, кг	Доза препарата на одно кормление по липазе (в сутки)**
4	1200 ЕД** (примерно 10 000 ЕД**)
7	2500 ЕД** (примерно 12 500 ЕД**)
10	3500 ЕД** (примерно 17 500 ЕД**)

Примечание. Из расчета 300 ЕД на 1 г жира в питании (50% от дозы при абсолютной недостаточности) и потребности 6 г жира на 1 кг массы тела в сутки.

Таблица 2. Дети младше 1 года (искусственное вскармливание)

Масса тела, кг	Доза препарата на одно кормление по липазе (в сутки)**
4	1800 ЕД** (примерно 10 000 ЕД**)
7	3750 ЕД** (примерно 12 500 ЕД**)
10	3500** (примерно 17 500 ЕД**)

Таблица 3. Дети старше 1 года

Возраст	Доза препарата (ЕД липазы/кг/сут)	Примерная масса тела, кг	Доза препарата из расчета 10 000 ЕД липазы в 1 капсуле
1 год–5 лет	1000–1500 ЕД**	10–20	1/3–1/2 капсулы 4 раза в день**
5–17 лет	500–1000 ЕД**	20–50	1/2–1 капсула 4 раза в день**

Примечание. Суточная доза разделяется на 3–4 основных приема пищи, а во время легкого перекуса принимают 1/2 индивидуальной дозы.

Сокращенная информация по применению препарата Пангрол® 10000.
Показания к применению: заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у взрослых и детей при различных состояниях (см. инструкцию). Относительная ферментная недостаточность при различных состояниях и ситуациях (см. инструкцию).Подготовка к ультразвуковому исследованию органов брюшной полости. Противопоказания: острый панкреатит, обострение хронического панкреатита, повышенная чувствительность к панкреатину свиного происхождения или другим компонентам препарат. Наиболее часто встречающееся побочное действие: тошнота, рвота и вздутие живота. Желудочно-кишечные расстройства связаны, главным образом, с основным заболеванием. Подробная информация содержится в инструкции по применению Пангрол® 10000 от 12.12.

БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, http://www.berlin-chemie.ru.
Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается без рецепта. На правах рекламы.