

Е.И. Кондратьева¹, А.В. Орлов², Т.Ю. Максимычева^{1,3}, М.И. Никитина², А.А. Пашкевич²

ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ФЕРМЕНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва; ²ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги», г. Санкт-Петербург; ³РМАНПО МЗ РФ, Москва, РФ



В статье представлены современные данные о применении панкреатических ферментов у детей с муковисцидозом (МВ). Рассматриваются схемы назначения, формы выпуска и оптимальные дозы панкреатина при МВ. Целью исследования явилась оптимизация ферментной терапии при МВ. Представлены собственные данные по проведению сравнительного анализа (1-я задача) дозы панкреатина (в сутки и на приемы пищи) при эмпирическом подборе (ЕД/кг) ферментов и при расчете с учетом фактического содержания жира в пище (ЕД/г жира) и оценка клинической эффективности, безопасности и переносимости мини-таблетированного панкреатина Пангрол 10 000 ЕД и 25 000 ЕД у больных МВ (2-я задача). Для решения 1-й задачи исследования проведена оценка распределения ферментов до и после применения программы «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе» (Государственная регистрация ФИПС № 2016660762 от 21.09.16) по результатам 42 случаев посещения. Для решения 2-й задачи исследования проведено обследование и наблюдение 35 больных с подтвержденным диагнозом МВ и наличием панкреатической недостаточности: 20 находились на лечении в Детской городской больнице Святой Ольги, Санкт-Петербург, 15 наблюдались в Российском центре МВ (клинические базы: ЦКБ РАН в 2016 г. и с ноября 2016 г. в ГБУЗ МО). Сделано заключение, что оптимизация заместительной терапии панкреатическими ферментами хронической панкреатической недостаточности при МВ предусматривает индивидуальный подход с учетом содержания жира в пище. Применение метода расчета панкреатических ферментов на содержание жира в пище демонстрирует несовпадение дозы препарата, рассчитанной эмпирически, в 95% случаев. Для экономии времени и повышения точности дозирования панкреатических ферментов рекомендуется использовать компьютерную программу «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе». В качестве заместительной терапии может использоваться ферментный препарат Пангрол.

Ключевые слова: Пангрол, Креон, дети, муковисцидоз, ферментная терапия, панкреатическая недостаточность.

Цит.: Е.И. Кондратьева, А.В. Орлов, Т.Ю. Максимычева, М.И. Никитина, А.А. Пашкевич. Возможности оптимизации ферментной терапии при муковисцидозе. Педиатрия. 2018; 97 (6): 104–112.

Е.И. Kondratieva¹, А.В. Orlov², Т.Ю. Maksimychева^{1,3}, М.И. Nikitina², А.А. Pashkevich²

OPTIMIZATION POSSIBILITIES OF ENZYME THERAPY FOR CYSTIC FIBROSIS

¹Research Center of Medical Genetics, Moscow; ²St. Olga Children's City Hospital, St. Petersburg; ³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Контактная информация:

Кондратьева Елена Ивановна – д.м.н., проф., руководитель научно-консультативного отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»

Адрес: Россия, 115478, г. Москва, Москворечье, стр. 1

Тел.: (495) 111-03-03, E-mail: elenafpk@mail.ru

Статья поступила 23.05.18,

принята к печати 31.08.18.

Contact Information:

Kondratieva Elena Ivanovna – MD., prof., head of scientific consultative department of cystic fibrosis, Research Center of Medical Genetics

Address: Russia, 115478, Moscow, Moskvorechye, 1

Tel.: (495) 111-03-03, E-mail: elenafpk@mail.ru

Received on May 23, 2018,

submitted for publication on Aug. 31, 2018.

The article presents modern data on the use of pancreatic enzymes in children with cystic fibrosis. It considers appointment schemes, forms and optimal doses of pancreatin for cystic fibrosis. Objective of the research – to optimize enzyme therapy for cystic fibrosis. Authors present original data on the comparative analysis (1st objective) of pancreatin doses (per day and meals) with preempirical selection (U/kg) of enzymes and with calculating the actual fat content in food (U/g fat) and assessing clinical efficacy, safety and tolerability of mini-tableted pancreatin Pangrol 10 000 and 25 000 in patients with cystic fibrosis (2nd objective). For the 1st objective authors evaluated enzymes distribution before and after the program «Monitoring of nutritional status, diet and enzyme therapy in cystic fibrosis» (State registration of FIP № 2016660762 dated September 21, 2016), based on 42 cases. For the 2nd objective, 35 patients with confirmed diagnosis of cystic fibrosis and pancreatic insufficiency (20 were treated in St. Olga's Children's City Hospital, St. Petersburg, 15 were observed at the Russian Center of Cystic Fibrosis (clinical databases: Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences in 2016 and since November 2016). It is concluded that the optimization of substitution therapy for pancreatic enzymes of chronic pancreatic insufficiency in cystic fibrosis provides an individual approach considering fat content in food. The method of calculating pancreatic enzymes for fat content in food demonstrates a discrepancy in the drug dose calculated empirically in 95% of cases. To save time and improve the accuracy of dosing pancreatic enzymes, it is recommended to use the computer program «Monitoring of nutritional status, diet and enzyme therapy for cystic fibrosis». As a substitute therapy, the enzyme preparation Pangrol can be used.

Keywords: Pangrol, Creon, children, cystic fibrosis, enzymes.

Quote: E.I. Kondratieva, A.V. Orlov, T.Yu. Maksimycheva, M.I. Nikitina, A.A. Pashkevich. Optimization possibilities of enzyme therapy for cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2018; 97 (6): 104–112.

Муковисцидоз (МВ) – это аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся тяжелой полиорганной патологией с летальным исходом. Поджелудочная железа (ПЖ) является одним из первых органов-мишеней, который поражается при МВ уже на ранних стадиях заболевания. Начальные изменения происходят еще в антенатальном периоде, в последующем, часто уже на первом месяце жизни, тело ПЖ представляет собой скопление кист и фиброзной ткани. Показано, что панкреатическую недостаточность (ПН) имеют 85–90% пациентов из всей популяции больных МВ. Фенотип этой категории пациентов ассоциирован с I, II, III классами мутации. При наличии менее тяжелых мутаций гена *МВТР* класса IV, V или VI ПН развивается позже [1].

В основе патогенетических изменений лежит мутация гена муковисцидозного трансмембранного регулятора (*МВТР*). *МВТР* экспрессируется на апикальной мембране эпителиальных клеток в небольших протоках ПЖ и облегчает транспорт анионов хлорида и бикарбоната [2–4]. При МВ в результате нарушения анионного транспорта (HCO_3^- и Cl^-) в белковый субстрат не поступает необходимого количества жидкости, он становится более вязким, и скорость продвижения его замедляется. В связи с этим белки откладываются на стенках мелких выводных протоков, вызывая обструкцию мелких протоков и ацинузов. Накопившиеся панкреатические ферменты вызывают эпителиальное повреждение, разрушение, которое сопровождается воспалением, аутолизом, фиброзом и жировой инфильтрацией ткани ПЖ [2–4]. При МВ наблюдается сочетание абсолютной и относительной ПН. Дефицит экзокринных ферментов сочетается с низкими значениями pH, гиперацидностью и недостатком желчных кислот [2–4]. Это приводит к мальдигестии и мальабсорбции пищевых веществ, глав-

ным образом белка и жира, в меньшей степени углеводов, поступающих с пищей. Эти нарушения наряду с повышенными энергетическими потребностями при хроническом воспалении и рядом других причин ведут к нутритивной недостаточности у данной категории больных и проявляются задержкой роста, дефицитом массы и индексам массы тела (ИМТ) [5].

Ведущая роль в коррекции ПН и алиментарного дефицита принадлежит пожизненной заместительной терапии панкреатическими ферментами. Выбор панкреатических ферментов, дозы и режима приема при МВ продолжают обсуждаться. Панкреатические ферментные препараты, используемые в настоящее время для лечения ПН, представляют собой экстракты из свиной ПЖ. Ферментные препараты имеют значительные различия по форме выпуска (таблетированные, инкапсулированные, порошкообразные), размеру частиц (минимикросферы, минитаблетки или микротаблетки), активности липазы, наличию кислотоустойчивой оболочки, кинетике высвобождения. В соответствии с международными рекомендациями при заместительной ферментной терапии при МВ следует применять современные препараты панкреатина. Эффективность этих препаратов определяется, во-первых, высокой степенью активности исходного субстрата, используемого для их производства; во-вторых, особой их формой (микросферы, минимикросферы, микротаблетки и минитаблетки размером от 0,4 до 2 мм), обеспечивающей равномерное перемешивание с желудочным содержимым и синхронное с пищей прохождение в двенадцатиперстную кишку. Кислотоустойчивая оболочка капсулы защищает панкреатин от инактивации кислым желудочным содержимым.

С 2010 г. ферменты ПЖ стали регулироваться FDA (Американское Федеральное управление

Рекомендации по дозам заместительной ферментной терапии (дети старше года)

Экспертные сообщества	Ед липазы/кг сутки	Ед липазы/кг/прием пищи	Ед липазы/г жира
Европейский консенсус по заместительной терапии панкреатическими ферментами при МВ (M. Sinaasappel et al., 2002) [9]	2000–6000 Ед/кг	500–1000 ЕД/кг на основной прием пищи 250–500 ЕД/кг на дополнительный прием пищи	500–4000 Ед/г
Австралийский консенсус по заместительной терапии панкреатическими ферментами (R.C. Smith et al., 2015) [8]	до 10 000 ЕД/кг	1–4 лет: 1000 ЕД/кг >4 лет: 500 Ед/кг Максимум: 2500 Ед/кг	500–4000 Ед/г
Рекомендации по питанию детей и взрослых с МВ ESPEN-ESPGHAN-ECFS (D. Turck et al., 2016) [10]	до 10 000 Ед/кг	>4 лет 500 Ед – 2500 Ед/кг	2000–4000 Ед/г
Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» (Жондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., ред., 2016) [1]		До 1 года: 2500–3300 ЕД на 120 мл молока	600–800 ЕД/г жира
	>1 года: 2000–6000 ЕД/кг	500–1000 ЕД/кг на основной прием 250–500 ЕД/кг на дополнительный прием	500–4000 ЕД/г жира

контроля за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов). В результате в 2010 г. FDA утвердило нормы эффективности и безопасности для ферментов ПЖ [6]. Препараты, которые получают одобрение агентства, проходят дополнительные клинические исследования. Одним из первых препаратов для больных МВ, разрешенных FDA, был Креон. К настоящему времени таких препаратов насчитывается несколько (<https://www.accessdata.fda.gov> дата обращения 22.02.2018 г.).

Кроме выбора препарата с хорошей переносимостью и эффективностью, продолжают обсуждаться методы дозирования. Частота введения, оптимальное время относительно приема пищи при назначении панкреатических ферментов являются важными аспектами лечения. В настоящее время для расчета потребности в панкреатине, по согласительным документам ведущих специалистов в области МВ, используют два метода [1, 7–9]. Дозу панкреатических ферментов подбирают с помощью расчета на массу тела пациента (ЕД липазы/кг) и корректируют ее на содержание жира в употребляемой пище (ЕД липазы/г жира). Дозирование панкреатических ферментов на фактический жир является более точным. Необходимость такого подхода можно обосновать физиологией переваривания пищи. Доза панкреатина должна подбираться индивидуально для каждого больного. В начале лечения доза может составлять 1000 ЕД/кг по липазе на каждый прием пищи для детей младше 4 лет и 500 ЕД/кг по липазе во время приема пищи для детей старше 4 лет и взрослых. Доза панкреатина на грамм жира может составлять от 500 ЕД/г жира по липазе до 4000 ЕД/г жира по липазе (табл. 1). В дальнейшем доза панкреатических ферментов может повышаться в зависимости от выраженности клинических симптомов мальдигестии и мальабсорбции, оценки темпов физического развития больного [1].

В 1994 г. впервые было описано редкое осложнение заместительной ферментной терапии – фиброзная колонопатия. Среди возможных причин указывались высокие дозы ферментов, химические компоненты кислотоустойчивого покрытия микрогранул и детский возраст. Отечественный опыт назначения высоких доз ферментных препаратов свидетельствует об отсутствии случаев фиброзной колонопатии. Однако международные эксперты рекомендуют не превышать 10 тыс липазы ЕД/кг/сут на кг массы тела в день и 2500 липазы ЕД/кг на прием пищи [10]. При этом в ряде публикаций доза панкреатических ферментов значительно варьирует и у части больных превышает указанные значения [11–13]. Среди других желудочно-кишечных осложнений, обсуждаемых в связи с дозами заместительной ферментной терапией, – синдром дистальной интестинальной обструкции (СДИО) [14, 15]. Показано, что несоблюдение пациентами режима приема панкреатических ферментов чаще приводит к развитию эпизодов СДИО с полной кишечной непроходимостью ($p=0,02$) [16].

Сопутствующая патология пищеварительного тракта может стать фактором недостаточной эффективности заместительной ферментной терапии. Среди этих заболеваний, гастроэзофагеальный рефлюкс, воспалительные заболевания кишечника, избыточный бактериальный рост в кишечнике, холестаз, лямблиоз, лактазная недостаточность, синдром короткого кишечника, инактивация ферментов кислым содержимым желудочного сока [1, 17].

Среди других причин неэффективности ферментных препаратов – неадекватно подобранная доза, расчет дозы фермента без учета содержания жира в пище.

Для комплексного решения оптимизации нутритивного статуса и подбора адекватной ферментной терапии в европейских странах применяются специальные компьютерные программы

и средства сетевой коммуникации [13] (<http://www.musufarr.eu>). Данные технологии помогают врачу проводить постоянный мониторинг физического статуса пациента, потребления ферментных препаратов, энергии и макронутриентов и своевременно корректировать возникающие изменения; пациентам – индивидуально рассчитывать дозы ферментной терапии с учетом фактического потребления жира на каждый прием пищи, оценивать физическое развитие и его динамику. Немаловажным фактором является принцип самообучения и самоконтроля пациента. В интернете имеются калькуляторы для расчета потребности в панкреатических ферментах (<https://www.creon.com/hcp/children-and-adults>) [18].

Необходимы отечественные разработки в этой области для индивидуального подбора рациона питания и ферментной терапии, учитывающие национальные и региональные традиции питания и используемые продукты. В нашей стране такие работы единичны. В исследовании В.Н. Ивлевой был разработан алгоритм оценки белково-энергетической недостаточности (БЭН), фактического питания и назначения диетологической коррекции продуктами энтерального питания у детей с МВ, с использованием компьютерной программы. Однако данный метод не включил современные рекомендации по питанию детей с МВ, индивидуальной оценки потребности в энергии и расчет дозы ферментов, в связи с чем эти вопросы требуют дальнейшего изучения и совершенствования [19].

Таким образом, в настоящее время достигнуты значительные успехи в лечении больных МВ, в т.ч. в области оптимизации алиментарного статуса. Однако количество пациентов с МВ, имеющих низкие показатели физического статуса, остается высоким [20]. Необходимы дальнейшие исследования с целью разработки эффективных методов коррекции нутритивного статуса на основе адекватности заместительной ферментной терапии, расчета панкреатических ферментов с учетом потребляемого жира. Для нашей страны актуальным остается поиск эффективных и безопасных панкреатических ферментов для больных МВ с учетом угрозы санкций на ввоз зарубежных препаратов и непереносимости у ряда пациентов.

Целью данной работы явились возможности оптимизации ферментной терапии при МВ. Задачи: 1) проведение сравнительного анализа дозы панкреатина (в сутки и на приемы пищи) при эмпирическом подборе (ЕД/кг) ферментов и при расчете с учетом фактического содержания жира в пище (ЕД/г жира); 2) оценить клиническую эффективность, безопасность и переносимость мини-таблетированного панкреатина Пангрол 10 000 ЕД и 25 000 ЕД у больных МВ.

Материалы и методы исследования

Для решения 1-й задачи исследования в исследование были включены дети с МВ в возрасте от 1 до 13 лет, наблюдавшиеся в отделении МВ ГБУЗ МО «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей». Проведена

оценка распределения ферментов до и после применения программы «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе» (Государственная регистрация ФИПС № 2016660762 от 21.09.16) по результатам 42 случаев посещений, что соответствовало обработке 42 рационов фактического питания. Производили расчет, коррекцию и перераспределение дозы ферментов в сутки и на каждый прием пищи, с учетом фактического содержания жира в продуктах и блюдах (ЕД/г жира), с последующим сравнительным анализом с эмпирическим методом расчета (ЕД/кг массы тела). При расчетах проводили анализ числа посещений, во время которых доза ферментов не изменялась, увеличивалась или уменьшалась исходя из содержания жира в пище.

Для решения 2-й задачи исследования проведено обследование и наблюдение 35 больных с подтвержденным диагнозом МВ и наличием ПН (20 находились на лечении в Детской городской больнице Святой Ольги, Санкт-Петербург, 15 наблюдались в Российском центре муковисцидоза – клинические базы: ЦКБ РАН в 2016 г., и с ноября 2016 г. в ГБУЗ МО «МОКДЦД»).

Дизайн исследования: двухцентровое, проспективное.

Критерии включения: больные от 2 мес до 18 лет; подтвержденный диагноз МВ; наличие ПН (снижение панкреатической эластазы 1 кала), заместительная терапия панкреатическими ферментами. *Критерии исключения:* крайне тяжелое течение заболевания, выраженное обострение бронхолегочного процесса или срыв пищеварения на момент включения пациентов в исследование, участие пациентов в других исследованиях. Критерии для преждевременного прекращения дачи препарата: ухудшение состояния больного из-за потери веса, аппетита, учащения стула, присоединение другого заболевания, отказ больного от приема препарата, НПР.

В возрасте до 3 лет было 10 детей, от 3 до 6 лет – 7, от 7 до 12 лет – 10, старше 12 лет – 8. Пангрол 10 000 ЕД получали 16 детей, 25 000 ЕД – 19 детей. Длительность приема составляла 1–3 месяца. Все родители пациентов подписывали информированное согласие, а также пациенты старше 14 лет.

Всем детям проводили исследования согласно стандарту и национальному консенсусу [1, 21], кроме того, анализировали показатели общего анализа крови, анализа мочи, биохимического анализа крови (АлАт, АсАт, глюкоза, билирубин, холестерин, креатинин), эластазы кала 1 (если не была исследована ранее), копрограммы во время каждого визита. Проводили инструктаж пациента и его родителей; выдачу дневников и препарата Пангрол. Количество визитов составило 4 (1-й визит до начала перевода больного на Пангрол, через 2 недели, 1 месяц, 3 месяца от момента перевода).

До перевода больных на Пангрол 31 пациент получал Креон и 4 пациента московского региона принимали Микразим, который им был назначен в течение 2–4 недель в связи с отсутствием Креона в регионе на

Частота изменения дозы панкреатических ферментов при расчете на содержание жира в пище

Прием пищи	Всего посещений, N	Количество посещений, во время которых оценивали дозу панкреатических ферментов					
		не изменилась		увеличилась		уменьшилась	
		n	%	n	%	n	%
Завтрак	42	6	14	15	36	21	50
Завтрак 2	28	4	15	6	21	18	64
Обед	41	4	10	27	66	10	24
Полдник	40	4	10	15	38	21	52
Перекус	7	4	57	0	0	3	43
Ужин	40	2	5	24	60	14	35
На ночь	32	7	22	7	22	18	56
Суточная доза	42	2	5	22	52	18	43

N – общее количество посещений, n – количество посещений в зависимости от изменения дозы ферментов.

момент исследования. Замена Пангрола происходила в случае перехода с Креона в течение 7–14 дней, 4 пациента были переведены на Пангрول с Микразима одновременно в связи с непереносимостью Микразима. Все остальные пациенты, входящие в исследование, до Пангрола получали Креон. Эффективность препарата определяли по характеру стула, дозе препарата, показателям копрограммы. Под нежелательными явлениями (НЯ) понимали возникновение боли в животе, метеоризм, учащение стула, увеличение его объема, снижение массы тела, аллергические реакции, появление жира в стуле визуально и в копрограмме.

В конце исследования (через 3 месяца) пациентов (или их родителей) и врачей просили дать комплексную оценку эффективности и переносимости Пангрола по 5-балльной шкале: 5 – полная удовлетворенность препаратом (отлично); 4 – хорошо (есть небольшие проблемы); 3 – удовлетворительно (можно применять, хотя есть определенные неприятности); 2 – плохо (масса неприятностей).

Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ» (протокол № 6/10 от 15 ноября 2016 г.)

Статистическую обработку полученных первичных числовых значений проводили с помощью специально разработанного раздела компьютерной программы «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе». Последующая статистическая обработка включала показатели среднееквадратичного отклонения (σ), межквартильного размаха, среднего значения (M) [22]. Визуализация данных выполнена с использованием программы Microsoft Excel 2007.

Результаты

Анализ двух методов назначения ферментов показал, что доза ферментов, принимаемая на завтрак и второй завтрак, не изменилась в 14% случаев, на обед и полдник – в 10%, на перекус – в 57%, на ужин – в 5% и в 22% – при приеме пищи на ночь. Суммарная оценка всех приемов пищи и адекватности дозы ферментов, с учетом фактического содержания жира в пище, показала, что в 5% случаев эмпирический метод и метод расчета с использованием программы совпали. Увеличение дозы панкреатина потребовалось в 36% случаев на завтрак, в 21% – на второй завтрак, в 66% – на обед, в 38% – на полдник, в 60% – на ужин, в 22% – на последний прием пищи. Суммарно в 52% случаев потребовалось

увеличение дозы панкреатина. Уменьшение дозы панкреатина потребовалось в 50% случаев при приеме во время завтрака, в 64% – при приеме во время второго завтрака, в 24% – на обед, в 53% – на полдник, в 43% – на перекус, в 56% – на ужин, в 43% – на ночь. Суммарно уменьшение дозы панкреатина потребовалось в 43% случаев от общего количества посещений (табл. 2).

В среднем увеличение дозы составило от 9672 ЕД липазы в полдник до 23 223 ЕД липазы в обед (табл. 3).

Снижение дозы было более значительным: от 14 779–15 014 ЕД во второй завтрак и полдник до 57 586 ЕД на ужин. Статистические показатели, приведенные в табл. 3, иллюстрируют большой разброс значений по колонкам «увеличилась» и «уменьшилась». Например, на завтрак в колонке «увеличилась» среднее значение 17 500, среднееквадратичное отклонение – 19 827. Большое среднееквадратичное отклонение возникает из-за наличия нескольких больших значений. Это объясняется тем, что значения в данном случае не образуют симметричную группу и не обладают нормальным распределением. Установлено, что среднее количество липазы (ЕД) в сутки, на которую изменилась доза панкреатина, имело высокую вариацию, составляющую в среднем 155% при увеличении дозы и 183% при уменьшении дозы. Вариабельность числовых значений в данном исследовании показывает, что эмпирический расчет ЕД липазы на килограмм массы тела не совпадает с точным расчетом ЕД липазы на грамм жира в пище.

Таким образом, применение метода расчета панкреатических ферментов на содержание жира в пище демонстрирует перераспределение препарата на каждый прием пищи и в течение суток и является необходимым для повышения точности ферментной терапии и, как следствие, повышения эффективности диетологической терапии. Высокий коэффициент вариации показывает несоответствие дозы ферментов при подсчете панкреатина на килограмм массы тела и на грамм жира в пище. Использование программы упрощает и ускоряет проведение коррекции дозы панкреатина с учетом фактического содержания жира в пище.

В ряде зарубежных стран и в РФ накоплен положительный опыт использования Креона [23–25]. Однако отсутствие альтернативных пре-

Среднее количество липазы (Ед), на которое изменилась доза панкреатина, на разные приемы пищи (M±SD)

Прием пищи	Всего, случаев	Не изменилась	Доза липазы увеличилась			Доза липазы уменьшилась		
			Н случаев	липаса Ед/ M±SD	К вариации	Н случаев	липаса Ед/ M±SD	К вариации
Завтрак	42	6	15	17500 (±19827)	113%	21	20192 (±16191)	92%
Завтрак 2	28	4	6	18366 (±16061)	87%	18	14779 (±9694)	74%
Обед	41	4	27	23223 (±19501)	84%	10	23665 (±20628)	102%
Полдник	40	4	15	9672 (±9120)	94%	21	15014 (±11078)	74%
Перекус	7	4	–	–	–	3	18917 (±8589)	58%
Ужин	40	2	24	19929 (±25720)	129%	14	57586 (±141844)	255%
На ночь	32	7	18	13029 (±13641)	105%	7	20732 (±10295)	57%
Итого (ЕД липазы в сутки)	42	2	22	34656 (±53072)	155%	18	71166 (±130388)	183%

Средняя доза липазы (Ед), на которую уменьшилась или увеличилась доза панкреатина.

Таблица 4

Динамика симптомов пищеварения при переводе больных на Пангрол после 3 месяцев терапии (n=35)

Симптомы	Отсутствие симптома (кол-во случаев)	Усиление симптома (кол-во случаев)	Уменьшение выраженности симптома при наличии (кол-во случаев)	Отсутствие симптома, %	Усиление симптома, %	Уменьшение выраженности симптома при наличии, %
Боль в животе	30	5	0	86	14	0
Метеоризм	28	5	2	80	14	6
Учащение стула	28	5	2	80	14	6
Разжижение стула	31	4	0	89	11	0
Запоры	33	0	2	94	0	6
Выпадение прямой кишки	34	1	0	97	3	0
Непереваренные кусочки пищи в стуле	32	3	0	90	10	0

паратов может иметь негативные последствия для терапии пациентов. В связи с этим проведено исследование по обоснованию применения Пангрولا у детей с МВ в двух центрах страны. Результаты показали, что все 20 пациентов г. Санкт-Петербурга закончили исследование. Побочные явления у 5 пациентов не были настолько выраженными, чтобы пришлось экстренно отменять препарат. В центре Московского региона переносимость была удовлетворительная у 13 пациентов, в т.ч. 2 детей после мекониевого илеуса. Препарат был отменен у 2 больных Московского региона в связи с болями в животе у одного ребенка и у одного ребенка – с синдромом короткой кишки.

При переходе с Креона на Пангрол появление негативной симптоматики в общей группе в процессе перевода отмечалось у 7 пациентов (20%), а отмена препарата произошла у 2 детей (6%). В период перехода с одного ферментного препарата на другой у 5 пациентов отмечалось сочетание неприятных явлений: в виде эпизодов вздутия живота – у 5 (14%), боли в животе – у 5 (14%), разжижения стула – у 4 (11%) (табл. 4).

Длительность регистрации побочных явлений составила: у 2 пациентов от 3 до 5 дней (по разным симптомам), у 3 пациентов от 5 до 8 дней

(по разным симптомам). У одного пациента при переводе на Пангрол отмечено временное выпадение прямой кишки. Изменений со стороны показателей копрограммы (нейтральный жир) не отмечено у 32 (90%) детей.

Из табл. 4 видно, что в большинстве случаев процесс перевода пациентов с Креона на Пангрол прошел без появления негативной симптоматики. Подобные явления (боли в животе, метеоризм, изменение частоты стула) даже на фоне приема одного и того же ферментного препарата встречаются ежемесячно у 10–20% пациентов с МВ.

Быстрый переход (за 1–4 дня) с Креона на Пангрол имел место у 8 пациентов. В центре г. Санкт-Петербурга быстрая замена была проведена родителями 4 пациентов в возрасте от 10 до 16 лет самостоятельно в связи с отсутствием каких-либо неприятных ощущений, что не отразилось на состоянии детей и на показателях копрограммы. У 4 пациентов Московского региона (от 3 до 10 лет) переход в 1–2 дня был обусловлен НПР на Микразим. Следует отметить, что в период исследования у 2 пациентов исчез имеющийся метеоризм и у 2 больных исчезли отмеченные изначально запоры.

Соответствие дозы Пангрولا дозам Креона отмечено у 28 пациентов при пересчете на содер-

жание липазы и при этом не было изменений стула, его характера и данных копрограммы. У 5 пациентов эффективность Пангрола по количеству липазы была несколько ниже. Однако нельзя исключить, что дети требовали планового повышения дозы панкреатина на фоне увеличения массы тела и наличия других факторов.

По комфорту и субъективным ощущениям предпочли Креон 15 (43%) пациентов и их родителей. В эту же группу вошли 2 выбывших пациента. Предпочли Пангрول родители 5 (14%) пациентов, в первую очередь, в связи с удобством дозирования (1 мини-таблетка содержит ~500 ЕД липазы) и легкости приема препарата ребенком (мини-таблетки не прилипают в полости рта). 15 (43%) пациентов считали оба препарата абсолютно одинаковыми по эффективности.

Оценка препарата пациентами и врачами (методом анкетирования по 5-балльной шкале) проводилась в центре г. Санкт-Петербурга (на рис. 1–3 представлены графики статистической обработки результатов исследования по критерию Вилкоксона) и показала следующие результаты. Средняя оценка Креона пациентами и их родителями составила 4,9 балла; Пангрола – 3,9 балла ($p=0,005$). Средняя оценка Креона врачами – 4,8 балла; Пангрола – 4,2 балла ($p=0,0064$). По результатам копрограммы различий не выявлено ($p=1,0$).

Обсуждение

В клинической практике наблюдается расхождение дозирования панкреатических ферментов. Недавнее многоцентровое исследование это продемонстрировало. Данные по приему ферментов были собраны с помощью разработанной европейскими центрами компьютерной программы, доступной для заполнения пациентами на портативном устройстве в режиме онлайн. Было показано, что дозы заместительной ферментной терапии варьировали от 3947 (Испания) до 13 615 ЕД липазы/кг (Бельгия) [11–13]. Не было единого подхода к назначению заместительной ферментной терапии. Так, например, в Роттердаме и Милане более 40% пациентов получали заместительную ферментную терапию в рекомендуемом европейскими консенсусами диапазоне, в Лиссабоне и Валенсии более 70% пациентов получали менее 2000 ЕД липазы/г жира в сутки, в Милане и Лёвене более 50% пациентов – выше 4000 ЕД липазы/г жира. Исследование еще раз подчеркивает необходимость индивидуального подбора панкреатических ферментов.

Текущая клиническая практика в США позволяет для детей младшего возраста использовать дозы выше 10 000 единиц липазы/кг/день в течение короткого периода времени, что не приводит к фиброзной колонопатии. В статье американских исследователей указывается, что рекомендации по максимальной ежедневной дозе для заместительной ферментной терапии в 10 000 единиц липазы/кг/день для

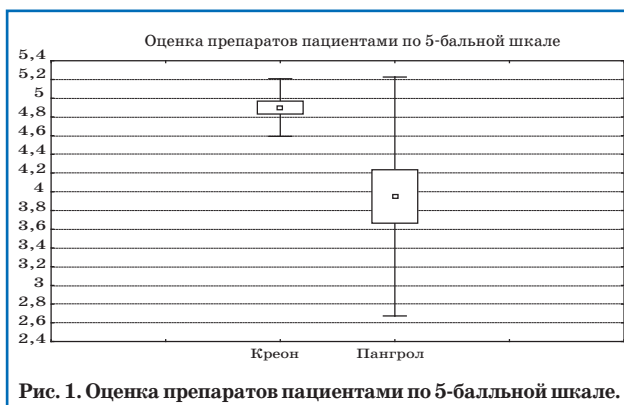


Рис. 1. Оценка препаратов пациентами по 5-балльной шкале.

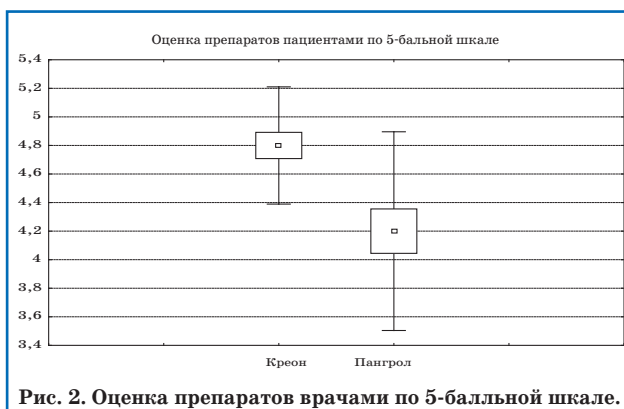


Рис. 2. Оценка препаратов врачами по 5-балльной шкале.



Рис. 3. Количество жирных кислот в копрограмме (условные единицы) при приеме Креона и Пангрола.

детей с МВ и ПН не основаны на доказательствах. Оптимальная доза для младенцев с МВ остается неизвестной [26]. Основным выводом звучит персонализированный подбор панкреатических ферментов при МВ. Наше исследование этот подход продемонстрировало.

На Российском фармацевтическом рынке (Государственный реестр лекарственных средств на начало 2018 г.) (дата обращения 10.01.2018 г. <http://grls.rosminzdrav.ru>) были зарегистрированы Микразим 10 000 и 25 000 ЕД (СТИ-МЕДСОРБ, ОАО группа компаний ЛЕКСИРЪ ООО (сейчас АВВА РУС/СТИ-МЕДСОРБ), Россия); Эрмиталь, выпускаемый в трех формах 10 000 ЕД, 25 000 ЕД и 36 000 ЕД, фармацевтической компании Грюненталь («Нордикс фарма», Германия); Пангрол 10 000 ЕД, 25 000 ЕД (Берлин-Хеми, Германия) и Креон (Эббот, Германия) [27]. Препаратом выбора при терапии ПН при МВ является Креон в связи с доказанной эффективностью и безопасностью в множестве многоцентровых исследованиях в РФ и за рубежом [23–25]. Однако в РФ в связи с действующим приказом МЗ РФ

№ N1174 от 20.12. 2012 г. по МНН (<https://www.rosminzdrav.ru/>) [28] в ряде регионов страны применялся Микразим. Проведенное в 2008 г. мультицентровое исследование по клинической эффективности и безопасности Микразима выявило, что препарат обладал высокой частотой (26%) серьезных побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, потребовавших его отмены, и отсутствием эффективности еще у 14%. Поэтому он не был рекомендован к широкому применению у больных МВ. В настоящее время в ряде центров МВ РФ зарегистрированы нежелательные побочные явления при назначении больным Микразима [29]. По препаратам Эрмиталь и Пангрол имеются положительные отзывы при кратковременном применении в клинических исследованиях, и они могут рассматриваться как препараты резерва при МВ [30–32].

Выбор препарата Пангрол 10 000 ЕД и 25 000 ЕД в проведенном исследовании был обусловлен следующим. Препарат изготовлен в виде мини-таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой (Производитель Адэр Фармасьютиклс С.р.л., торгующая организация Берлин-Хеми (Германия), медицинская инструкция по применению препарата Пангрол® 10 000 от 5.11.2015 № ЛС001292; 25 000 от 5.11.2015 № ЛС001291). Инновационная технология «Eurand Minotabs» обеспечивает высокую доступность панкреатина. Использование полимеров «Eudragit» формирует «функциональную» мембрану, благодаря которой высвобождение панкреатина из каждой мини-таблетки не происходит одновременно, как в других микронизированных препаратах, а более «физиологично» на протяжении всего пищеварительного процесса в тонком кишечнике, создавая стабильную концентрацию липазы [33, 35].

Кохрановский обзор 2016 г. [36], включающий одно параллельное исследование и 12 перекрестных испытаний детей и взрослых с МВ с количеством участников в каждом испытании от 14 до 129 при общей численности 512 участников, показал, что имеются ограниченные данные о преимуществах микросфер с энтеросолюбильным покрытием по сравнению микротаблетками с неэнтеросолюбильными оболочками. Также нет данных относительно доз ферментов, необходимых для людей с разной степенью тяжести ПН. Однако в трех исследованиях у пациентов, которые принимали микросферы, в фекалиях регистрировалось меньше жира, чем у тех, кто принимал таблетки с замедленным высвобождением, а также уменьшались боли в животе, но это не влияло на ИМТ, но результаты этих исследований статистически недостоверны. Все это показывает, что исследования следует продолжать. Наше наблюдение демонстрирует подобный результат.

Исследование препарата Пангрол в педиатрической практике показало, что он купирует диспепсический и болевой синдром у детей с функциональной диспепсией [37], метеоризм, урчание,

абдоминальный и диспепсический синдром, нормализует параметры копрограммы у детей с хроническими заболеваниями органов пищеварения, обеспечивает оптимизацию восстановления пищеварения и трофику у детей раннего возраста в период реконвалесценции острой кишечной инфекции [38, 39]. Препарат Пангрол хорошо переносился всеми больными детьми, не вызывал побочных эффектов, поэтому может быть рекомендован для коррекции ПН у детей при всех перечисленных заболеваниях. Показана его эффективность при тяжелой ПН у взрослых [40]. Наше двухцентровое исследование подтвердило результаты выше приведенных исследований.

Таким образом, оптимизация заместительной терапии панкреатическими ферментами хронической ПН при МВ предусматривает индивидуальный подход с учетом содержания жира в пище. Для экономии времени и повышения точности дозирования панкреатических ферментов рекомендуется использовать компьютерную программу «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе». В качестве заместительной терапии может использоваться ферментный препарат Пангрол.

Выводы


1. Применение метода расчета панкреатических ферментов на содержание жира в пище демонстрирует несоответствие дозы препарата, рассчитанной эмпирически, в 95% случаев.
2. Использование программы «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии у детей с МВ» упрощает и ускоряет проведение коррекции дозы панкреатина с учетом фактического содержания жира в пище.
3. Мини-таблетированный панкреатин Пангрол хорошо переносится у 80% пациентов с МВ при переводе с Креона на Пангрол за 10–14 дней. У части пациентов (8 человек из 35 исследованных больных) возможен быстрый (за 1–2 дня) перевод с одного препарата на другой.
4. Дозировки Креона и Пангрولا в пересчете на липазу у большинства пациентов сравнимы при хорошей переносимости препаратов, у части пациентов дозировки Пангрولا в пересчете на липазу несколько выше.
5. Побочные явления, регистрируемые в период перевода пациентов с одного препарата на другой, носят либо временный характер и не требуют отмены препарата (в нашем исследовании 5 человек – 15%), либо являются постоянными и требуют применения только определенного препарата (в нашем исследовании 2 пациента – 6%).

Финансирование и конфликт интересов: исследование выполнено при финансовой поддержке ФАНО РАН в рамках государственного задания.

Kondratieva E.I.  0000-0001-6395-0407

Orlov A.V.  0000-0002-2069-7111

Maksimychева T.Yu.  0000-0003-4029-7921

Nikitina M.I.  0000-0001-9258-6245

Pashkevich A.A.  0000-0002-5151-586X

1. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Национальный консенсус. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. М., 2016.
2. Gibson-Corley K, Meyerholz DK, Engelhardt JF. Pancreatic pathophysiology in cystic fibrosis. *J. Pathol.* 2016; 238 (2): 311–320.
3. Каширская Н.Ю. Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных муковисцидозом: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2001.
4. Муковисцидоз. Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская, ред. М.: ИД «Медпрактика-М», 2014: 672.
5. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2015 год. Е.И. Кондратьева, С.А. Красовский, А.Ю. Воронкова, Е.Л. Амелина, А.В. Черняк, Н.Ю. Каширская, ред. М.: ИД «Медпрактика-М», 2016: 72.
6. Food and Drug Administration. Updated questions and answers for healthcare professionals and the public: use an approved pancreatic enzyme product (PEP). 2012. [cited 2018febr 12]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov>.
7. Бельмер С.В., Корниенко Е.А., Приворотский В.Ф., Хавкин А.И., Потапов А.С., Эрде С.И., Рычкова С.В. Применение высокоактивных форм панкреатина в педиатрической практике. Учебное пособие. М.: ИД «Медпрактика-М», 2015: 20.
8. Smith RC, Smith SF, Wilson J, Pearce C, Wray N, Vo R. Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. Working Party of the Australasian Pancreatic Club. *Pancreatol.* 2016; 16 (2): 164–180.
9. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, Robberecht E, Döring G. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2002; 1: 51–75.
10. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Dimitri Declercq D, Morton A, Ruzha Pancheva F, Eddy Robberecht G, Martin Stern H, Birgitta Strandvik I, Sue Wolfe J, Stephane M Schneider K, Michael Wilschanski. ESPEN-ESPGHAN guidelines on nutrition care for infants, children and adults with cystic fibrosis. *Clinical Nutrition.* 2016; 35: 557–577.
11. Calvo Lerma J, Hulst J, Asseiceira I, Claes I, Garriga M, Colombo C, Fornés V, Woodcock S, Martins T, Boon M, Ruperto M, Walet S, Speziali C. Nutritional status, nutrients intake and enzymatic supplements in a European Cystic Fibrosis cohort: a cross-sectional overview. *J. Cyst. Fibros.* 2016; 15 (1): 3.
12. Calvo-Lerma J, Hulst J, Asseiceira I, Claes I, Garriga M, Colombo C, Fornés V, Woodcock S, Martins T, Boon M, Ruperto M, Walet S, Speziali C, Witters P, Masip E, Barreto C, de Boeck K, Ribes-Koninckx C. Nutritional status, nutrient intake and use of enzyme supplements in paediatric patients with Cystic Fibrosis: a European multicentre study with reference to current guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2017; 16 (4): 510–518.
13. Calvo-Lerma J, Martinez-Jimenez CP, Lázaro-Ramos JP, Andrés A, Crespo-Escobar P. Innovative approach for self-management and social welfare of children with cystic fibrosis in Europe: development, validation and implementation of anm Health tool (MyCyFAPP) *BMJ. Open.* 2017; 7 (3): e014931.
14. Koletzko S, Stringer DA, Cleghorn GJ, Durie PR. Lavage treatment of distal intestinal obstruction syndrome in children with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 1989; 83: 727–733.
15. Blachman SM, Deering-Brose R, McWilliams R, Naughton K, Coleman B, Lai T, Algire M, Beck S, Hoover-Fong J, Hamosh A, Fallin MD, West K. Relative contribution of genetic and nongenetic modifiers to intestinal obstruction in cystic fibrosis. *Gastroenterology.* 2006; 131: 1030–1039.
16. Munck A, Alberti C, Colombo C, Kashirskaya N, Ellemunter H, Fotoulaki M, Houwen R, Robberecht E, Boizeau P, Wilschanski M; CF/Pancreas ESPGHAN Working Group and DIOS Study Group. On behalf of the CF/Pancreas ESPGHAN Working Group and DIOS Study Group. International prospective study of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis: Associated factors and outcome. *J. Cyst. Fibros.* 2016; 15 (4): 531–539.
17. Каширская Н.Ю. Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных муковисцидозом: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2001.
18. Available from <https://www.creon.com/hcp/children-and-adults>
19. Ивлева В.Н. Коррекция нарушений нутритивного статуса детей больных муковисцидозом: Автореф. дисс. ... кандидата медицинских наук. Воронеж, 2017: 22.
20. Кондратьева Е.И., Максимычева Т.Ю., Портнов Н.М., Ильенкова Н.А., Пырьева Е.А., Чикунов В.В., Назаренко Л.П., Смирнова И.И. Первые результаты применения компьютерной программы «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе» Вопросы детской диетологии. 2016; 14 (6): 5–12.
21. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 декабря 2012 г. № 1605н. «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при кистозном фиброзе (муковисцидозе)» Режим доступа: www.minjust.ru по состоянию на 23.05.2018.
22. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. М.: Фолиант, 2006: 432.
23. Kuhn R, Gelrud A, Munck A, Caras S. CREON (Pancrelipase Delayed-Release Capsules) for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Adv. Ther.* 2010; 27 (12): 895–916.
24. Graff GR, McNamara J, Royall J, Caras S, Forssmann K. Safety and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules (CREON) in children under seven years of age with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis: an open-label, multicentre, single-treatment-arm study. *Clin. Drug. Investig.* 2010; 30 (6): 351–364.
25. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Коррекция экзокринной недостаточности поджелудочной железы микрогранулированными панкреатическими ферментными препаратами у больных муковисцидозом детей. Вопросы современной педиатрии. 2002; 1 (5): 74–78.
26. Borowitz DI, Gelfond D, Maguiness K, Heubi JE, Ramsey B. Maximal daily dose of pancreatic enzyme replacement therapy in infants with cystic fibrosis: a reconsideration. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (6): 784–785.
27. Available from <http://grls.rosminzdrav.ru> дата обращения 10.01.2018 г.
28. Available from <https://www.rosminzdrav.ru> дата обращения 10.01.2018 г.
29. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Поражение системы пищеварения при муковисцидозе. Ремедиум. 2009; 5: 22–23.
30. Littlewood JM, Connert GJ, Sander-Struckmeier S, Henniges F. Creon 40,000 Study Group. A 2-year post-authorization safety study of high-strength pancreatic enzyme replacement therapy (pancreatin 40,000) in cystic fibrosis. *Expert. Opin. Drug. Saf.* 2011; 10 (2): 197–203.
31. Kashirskaya NY, Kapranov NI, Sander-Struckmeier S, Kovalev V. Safety and efficacy of Creon® Mico in children with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2015; 14 (2): 275–281.
32. Орлов А.В., Никитина М.И., Пашкевич А.А., Ковалев В.Н. Эффективность и безопасность мини-таблетированного панкреатина Пангрол 10 000 Ед и 25 000 Ед у больных с муковисцидозом. Педиатрия. 2016; 7 (1): 22.
33. Орлов А.В., Симонова О.И., Рославцева Е.А., Шадрин Д.И. Муковисцидоз (Клиническая картина, диагностика, лечение, реабилитация, диспансеризация). СПб.: Издание СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014: 159.
34. Kolodziejczyk MK, Zgoda MM. Eurand Minitabs – the innovative application formula of a pancreatic enzyme complex (Pangrol 10,000, 25,000). *Polim. Med.* 2010; 40 (2): 21–28.
35. Böhm R, Kossowicz J, Müller W. Lipase-Freisetzung aus Pankreatin-Präparaten. *Thera-piewoche.* 1996; 45 (33): 3–6.
36. Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 23 (11): CD008227.
37. Белоусова О.Ю., Солодовниченко И.Г. Пангрол в коррекции панкреатической недостаточности у детей с функциональной диспепсией. Сучасна Гастроентерологія. 2013; 6 (74): 48–52.
38. Мащенко М.Е., Ерохина О.И., Гейвах В.С. Применение ферментных препаратов в лечении детей с идиопатической антибиотик-ассоциированной диареей. Сучасна гастроентерологія. 2012; 5 (67): 108–116.
39. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г. Терапия экзокринной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом. *Consilium Medicum Ukraina.* 2007; 1 (5): 16–20.
40. Ткач С.М., Швець О.В. Современные подходы к оптимизации диагностики и лечения экзокринной панкреатической недостаточности. Гастроентерологія. 2014; 1: 49–54.