

© Коллектив авторов, 2005

М.Ю. Щербакова¹, Г.А. Самсыгина¹, Л.А. Пронина²,
Л.Ю. Неужко², П.Л. Щербаков³, А.С. Потапов³, С.И. Полякова²

ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКОАКТИВНОГО ПАНКРЕАТИНА В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО ВРАЧА

¹ РГМУ, ² Морозовская детская городская клиническая больница,
³ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Панкреатопатия, диспанкреатизм, реактивный панкреатит — еще недавно эти формулировки можно было часто увидеть в амбулаторных картах и историях болезней детей, страдающих болезнями поджелудочной железы (ПЖ). Поражения ПЖ, отличающиеся многообразием и полиэтиологичностью, занимают одно из ведущих мест среди болезней органов пищеварения. Однако несмотря на большое разнообразие причинных факторов, клиническая картина различных состояний, связанных с нарушением функционирования ПЖ, во многом сходна.

ПЖ, располагаясь в самом центре брюшной полости, со всех сторон окружена различными органами. При этом средняя часть органа располагается ретроперитонеально. Этим частично объясняется специфические особенности клинической картины при поражении ПЖ.

ПЖ принципиально отличается от других органов множеством функций, которые она выполняет. Так, ПЖ способна вырабатывать как панкреатический сок, представляющий собой смесь различных энзимов и являющийся внешнесекреторным проявлением ее деятельности, так и гормоны внутренней секреции (инсулин, глюкагон, калликреин), регулирующие обменные и энергетические процессы, влияющие на состояние микроциркуляторного русла многих органов и систем, в том числе слизистой оболочки органов пищеварения и, в первую очередь, желудка и двенадцатиперстной кишки.

Нарушения деятельности ПЖ, в силу ее широчайшего участия в процессах жизнедеятельности всего организма, могут наступать по самым разным причинам — погрешности в диете или травма, перенапряжение деятельности нервной системы или инфекционные, в частности вирусные, заболевания. Различают воспалительные (панкреатиты) и невоспалительные поражения ПЖ.

Нарушение деятельности ПЖ, не сопровождающееся воспалительной реакцией, однако имеющее определенную клиническую симптоматику, получило название панкреатической недостаточности (ПН) [1].

Первичная ПН развивается вследствие воздействия так называемых немодифицируемых факторов, на которые человек (пациент или врач) воздей-

ствовать и влиять не может. К ним относятся такие болезни, как кистозный фиброз ПЖ, врожденное нарушение проходимости панкреатического протока, синдром Shwachman, изолированный дефицит липазы, изолированная недостаточность трипсина, наследственный рецидивирующий панкреатит.

В педиатрической практике чаще встречается вторичная или относительная недостаточность ПЖ (ранее называемая панкреатопатия, диспанкреатизм), вызываемая, как правило, приемом необычной пищи, ее избыточным количеством или временными расстройствами функционирования ПЖ.

Клиническими проявлениями вторичной ПН являются боль в животе, изменение аппетита (уменьшение или полное исчезновение), тошнота, урчание в животе, метеоризм и флатуленция, стеаторея. Интенсивность и выраженность этих признаков зависят от степени поражения ПЖ.

При развитии вторичной ПН уменьшается абсорбция питательных веществ и при несвоевременной ее коррекции нарушается всасывание в тонкой кишке. Поражения ПЖ в течение длительного времени могут протекать без сколько-нибудь выраженных клинических проявлений, и поэтому им не всегда уделяется должное внимание со стороны родителей больного ребенка или врачей. Однако даже незначительные, на первый взгляд, изменения работы ПЖ могут в дальнейшем вызвать выраженные изменения процесса пищеварения [2, 3].

Диагностика вторичной ПН у детей нередко может представлять значительные трудности из-за нечеткости клинических симптомов, незначительных изменений при инструментальных методах исследования. Поэтому изучение состояния ПЖ не должно ограничиваться единичными методами обследования, а должно проводиться с использованием всего спектра клинических и лабораторных методов исследования.

При ПН боли локализируются в эпигастрии, левом подреберье или бывают опоясывающими, иррадируют в левое подреберье, под левую лопатку, в спину. Боли могут быть приступообразными и постоянными, они усиливаются после переиздания, употребления жирной, острой и жареной пищи, алкоголя. Тепло усиливает боли, применение холода — не-

сколько уменьшает. Боли с трудом купируются лекарственными препаратами. Боли несколько ослабевают при вынужденных положениях больного — коленно-локтевом, сидя, согнувшись вперед, лежа на боку с притянутыми к груди коленями. Болевой синдром сопровождается симптомами кишечной диспепсии и нарушениями стула, при этом больные жалуются на вздутие и урчание в животе, могут быть запоры и поносы. Стул при поносах обильный, жидкий, пенистый, светло-желтого цвета из-за большого количества жира. Характерны также признаки желудочной диспепсии — тошнота и рвота, которая не приносит облегчения.

Кроме клинического обследования, для выявления ПН необходимо использовать лабораторные и инструментальные методы исследования. Наиболее информативным методом изучения внешнесекреторной функции ПЖ является определение показателей панкреатической секреции в базальных условиях и после введения различных раздражителей в дуоденальном содержимом. Из инструментальных методов исследования наиболее распространенным является УЗИ. При УЗИ выявляется диффузное или локальное увеличение размеров ПЖ, изменение эхоплотности паренхимы в виде гиперэхогенности, возможны чередование участков гипер- и гипозэхогенности, неровность контуров. Томография (компьютерная, магнитно-резонансная) является высокоинформативным инструментальным методом, позволяющим выявить минимальные изменения структуры ПЖ и четко определить их локализацию. Золотым стандартом для инструментальной диагностики заболеваний ПЖ является эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография. Однако эта методика имеет ряд противопоказаний, нередко провоцирует обострение панкреатита и проводится только в условиях специализированных клиник. К сожалению, возможность использовать весь спектр инструментальных методик определения состояния ПЖ имеется далеко не во всех клиниках или диагностических центрах, да и стоимость проведения этих исследований достаточно высока.

Верификацию диагноза и достоверную оценку состояния ПЖ можно проводить только по результатам специфических тестов и анализов, определяющих функциональные особенности деятельности ПЖ и ее нарушения. Существует большое количество различных тестов определения состояния ПЖ, наибольшее распространение в клинической практике в настоящее время получили следующие.

Копроскопия — визуальное исследование кала. У больных с нарушениями функции ПЖ кал содержит большое количество жира, поэтому он «блестит», вязкий, пачкающий — «прилипает к горшку». Микроскопически определяется повышенное содержание нейтрального жира в кале.

При проведении биохимических анализов крови, мочи, каловых масс определяют активность

некоторых ферментов, вырабатываемых ПЖ, — амилазы, липазы, фосфолипазы A_2 , трипсина, эластазы.

Самым традиционным тестом является определение уровня амилазы в сыворотке крови, который у здоровых составляет 12—32 мг/мл/ч. При обострении хронического панкреатита эти показатели увеличиваются в 1,5—3 раза. Однако у части больных это увеличение бывает кратковременным и поэтому не всегда определяется в момент исследования. Норма содержания липазы составляет 0,2—0,4 мл (по Скотцу), трипсина — 98,2—229,6 нг/мл. Однако уровень амилазы не является специфичным маркером поражения ПЖ, так как может повышаться при заболеваниях других органов и систем [4].

Наиболее перспективным в настоящее время тестом определения состояния ПЖ могут считаться исследования по определению эластазы. В настоящее время в арсенале врачей имеется сывороточный и фекальный эластазные тесты. Нормальный уровень эластазы в кале не должен снижаться менее чем 200 мкг/г. Уровень эластазы от 200 до 100 мкг/г оценивается как умеренная ПН. Снижение уровня эластазы в кале менее 100 мкг/г свидетельствует о наличии выраженной ПН.

При ПН применяют различные лекарственные средства, содержащие ферменты. Традиционно для этого используют панкреатин — препарат, приготовленный из ПЖ домашних животных [5]. История применения панкреатина относится к началу прошлого века, когда больным назначали порошок, приготовляемый из высушенной ПЖ крупного рогатого скота. В условиях интенсивного кислотообразования в желудке наступала его частичная инактивация, и препарат не оказывал должного лечебного эффекта. Долгое время предпринимались попытки сочетанного применения панкреатических ферментов с кислоторегулирующими препаратами (антациды, блокаторы H_2 -рецепторов гистамина). Однако добиться при этом достаточной активности липазы ферментных препаратов не представлялось возможным [6].

В дальнейшем, с развитием фармацевтической промышленности, знаний о механизме процессов пищеварения, появились новые формы препаратов, содержащих панкреатин в виде таблеток, драже, гранул с защитной оболочкой и микросфер, помещенных в капсулу. Большинство препаратов, включенных в группу панкреатических энзимов и регулирующих преимущественно функцию ПЖ, используют как в терапевтических целях при значительных нарушениях процесса пищеварения и образования панкреатического сока, так и для профилактического лечения. Даже в рамках одной группы препараты отличаются по количественному составу их компонентов [7—9]. Различия структуры панкреатических энзимов обосновывает разнообразие их клинического применения. Входящая в комплекс амилаза разлагает крахмал и пектины до декстри-



Рис. 1. Геморрагии на стенках слизистой оболочки желудка (указаны стрелками).



Рис. 2. Эрозии слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта.

на и простых сахаров — сахарозы и мальтозы. Под воздействием липазы происходит гидролиз жиров, протеазы ускоряют процесс расщепления белков и пептидов [10]. Находящийся в составе его протеаз трипсиноген под влиянием энтерокиназы тонкого кишечника активизируется в трипсин. Под влиянием активного трипсина в верхнем участке тонкого кишечника наблюдается ретроингибирование секреции ПЖ (торможение по типу «feedback») [11]. В результате этого обеспечивается обезболивающее действие препаратов панкреатина [12].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности применения ферментных препаратов с так называемой «средней степенью активности», а именно Мезим® форте 10 000 с активностью липазы 10 000 Ед.

Под нашим наблюдением в различных детских клиниках Москвы находилось 60 детей в возрасте от 7 до 18 лет (средний возраст $12 \pm 0,4$ года), страдающих вторичной ПН. Мальчиков было 39, девочек — 21.

Все дети, включенные в обследование, имели жалобы на периодические боли в животе с частой иррадиацией в спину (с одной или другой стороны). «Опоясывающие» боли отмечались у 9 подро-

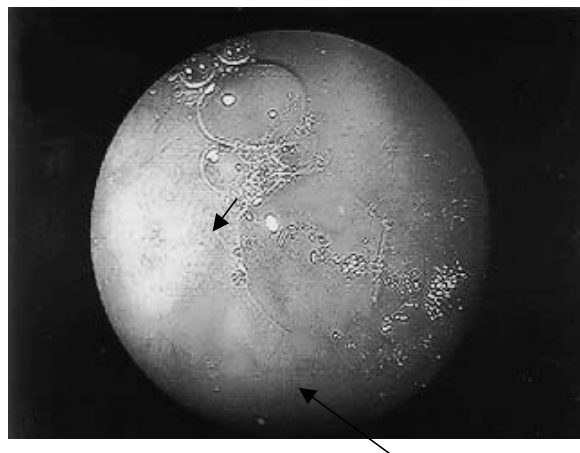


Рис. 3. Белесые пятна на месте бывших эрозий слизистой оболочки антрального отдела желудка (указаны стрелками).

стков 15—18 лет. У 45 детей периодически появлялись жалобы на чувство распирания в животе, метеоризм, усиливающиеся после приема пищи. 19 детей отмечали изменение консистенции и частоты стула — размягченный стул 2—3 раза в день. При лабораторном обследовании у наблюдаемых нами детей отмечалось увеличение уровня амилазы в среднем в 1,3—1,5 раза, средние значения эластазы в кале составили 160—170 мкг/г. У всех детей отмечалось умеренное увеличение размеров ПЖ по данным УЗИ. При проведении эндоскопического исследования (ЭГДС) более чем у 60% детей в антральном отделе или своде желудка определялись геморрагии различной давности (рис. 1), а у 12 детей в возрасте 10—14 лет на стенках слизистой оболочки антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки определялись плоские эрозии (рис. 2).

С целью коррекции нарушенной деятельности ПЖ все дети получали Мезим® форте 10 000 в новой дозировке с активностью липазы 10 000 Ед — по 1 таблетке 3 раза в день в начале еды на протяжении 2 недель.

Контроль за состоянием поджелудочной железы осуществляли с помощью ультразвуковых, биохимических методов исследования, а также исследования кала на копрологию. Детям с эрозивными и геморрагическими изменениями слизистой оболочки проводили контрольное ЭГДС.

В результате проведенного исследования было показано, что у всех детей отмечалось значительное улучшение клинической симптоматики в виде исчезновения болевого синдрома и диспепсических явлений. Нивелировались симптомы болезненности при пальпации в точках проекции различных частей ПЖ. Улучшились показатели лабораторных методов исследования. При проведении контрольного ЭГДС ни у одного из детей не определялись изменения слизистой оболочки. На месте бывших эрозий в антральном отделе желудка оставались белесые пятна (рис. 3). Значительно изменились характер

и консистенция стула, который у всех наблюдаемых детей стал регулярным и оформленным. Побочных эффектов при приеме Мезим® форте 10 000 Ед липазы у наблюдаемых нами детей не отмечалось.

Результаты проведенного исследования наглядно показали высокую клиническую эффективность

новой формы ферментного препарата, которая нашла свою «нишу» в спектре панкреатических энзимов «среднеактивной» эффективности. Мезим® форте 10 000 с успехом может быть использован у детей в возрасте от 7 до 18 лет при вторичной ПН, а также при эпизодических случаях нарушения диеты.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 3/2005, приложение № 9.

© Коллектив авторов, 2004

И.В. Лукачев¹⁾, М.П. Костинов¹⁾, С.В. Шабалина²⁾,
В.Б. Гервазиева²⁾, С.Н. Жирова¹⁾

КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ВАКЦИНАЦИИ ПРЕПАРАТАМИ PNEUMO 23 И АСТ-НІВ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

¹⁾ ГУ НИИВС им. И.И. Мечникова РАМН, ²⁾ ГУ ЦНИИЭ МЗ РФ, Москва

В последние годы отмечена явная тенденция к росту заболеваемости бронхиальной астмой (БА) как среди взрослых, так и детей. Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах, свидетельствуют о том, что этим заболеванием страдают от 4 до 8% взрослых и 5—10% детей. Педиатры отмечают тенденцию к более раннему формированию заболевания и более тяжелому его течению, в связи с чем изучение факторов, влияющих на развитие БА у детей, совершенствование профилактических и терапевтических программ приобретают особое значение [7].

Вопрос об этиологии инфекционно-аллергической БА тесно связан с изучением микрофлоры верхних и нижних дыхательных путей, которая достаточно разнообразна. Описывают более 40 видов микробов, выделенных из бронхов здоровых и больных БА.

По мнению Heczko P. [7], важнейшими микроорганизмами, обнаруженными в бронхах пациентов с БА, были следующие: нейссерии (*Neisseria perflava*, *Neisseria subflava* и др.), стафилококки, пневмококки I, II, III серотипов, *Klebsiella pneumoniae*, энтеробактерии (*Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*), *Pseudomonas aeruginosa*, дифтероиды и др. По данным Л.А. Вишняковой и И.В. Походзей [2], во флоре бронхов при бронхите и инфекционно-зависимой форме БА преобладают *H. influenzae* и пневмококки.

Получены доказательства о наличии связи между хронической бактериальной инфекцией дыхательных путей, тяжестью течения и обострениями БА [8, 9]. При этом антигены микроорганизмов

могут индуцировать образование IgE-антител, т.е. выступать в роли аллергенов. Особенностью инфекционной аллергии является гиперсенсibilизация, сочетающаяся с хроническим воспалением, при этом микроорганизм оказывает двойное действие: с одной стороны, алергизирующее, с другой стороны, бактериальная инфекция вызывает хроническое неспецифическое воспаление в бронхах, что сопровождается усилением их гиперреактивности [3]. В условиях длительной антигенемии, несмотря на пролиферацию пула сенсibilизированных лимфоцитов и гипериммуноглобулинемию, у значительной части больных нет адекватного синтеза антител, способствующих элиминации бактериальных антигенов. Кроме того, бактерии обладают иммуносупрессивным действием, которое выражается в снижении функциональной активности Т-лимфоцитов, дефектности фагоцитоза.

В связи с этим поиск новых методов терапии бактериальных инфекций имеют важное практическое значение. Для повышения резистентности организма к бактериальным инфекциям применяют иммуномодуляторы бактериального происхождения, такие, как бронхомунал, рибомунил, ВП 4, ИРС 19, клиническая эффективность при применении которых колеблется от 68,1 до 93,3% [1]. Недостатком данных препаратов является длительность их применения.

В то же время в практическом здравоохранении используются бактериальные вакцины Pneumo 23 и Аст-Нів, хорошо зарекомендовавшие себя для профилактики рецидивов пневмококковой и гемофильной b инфекций [4, 5, 6, 10]. В связи с этим

1. Баранов А.А., Климанская Е.В. // Педиатрия. — 1995. — № 5. — С. 48 — 51.
2. Баранов А.А., Климанская Е.В., Римарчук Г.В. Заболевания органов пищеварения у детей. — М., 1996. — 326 с.
3. Златкина А.Р., Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Силиверстова Т.Р. // Современная терапия хронического панкреатита. — 2-я Гастроэнтерологическая Неделя. — М., 1996. — Отдельный выпуск. — 4 с.
4. Мухина Ю.Г. // Педиатрия. — 2000. — № 3. — С. 36 — 37.
5. Особенности фармакотерапии в детской гастроэнтерологии. / Под ред. А.М. Запруднова. — М., 1998. — С. 84 — 89.
6. Чутьчина Т.Н., Попов В.Г., Князев Ю.А. Методические рекомендации по лабораторным методам диагностики. — М., 1998. — 43 с.
7. Brawn A., Hughes M., Tennor S., Banks P.A. // Am. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 92, № 11. — P. 2032 — 2035.
8. Graham D.Y. // N. Engl. J. Med. — 1977. — Vol. 296. — P. 1314 — 1317.
9. Langman M.J.S. // Prescr. J. — 1997. — Vol. 34, № 4. — P. 187 — 192.
10. Layer P. et al. // Digestion. — 1992. — Vol. 52. — P. 100.
11. Norregard P. et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1996. — Vol. 10. — P. 427 — 432.
12. Prescott P., Bakowski M.T. // Pharmacoepidemiol. Drug Safety. — 1999. — Vol. 8. — P. 377 — 384.