

Таблица 8

**Корреляция длительности применения препаратов амфотерицина В с продолжительностью проявлений побочных эффектов**

	Корреляции	Kendall	Z	p	n
Длительность курса АВЛС	нефротоксичность	0,16	1,56	0,19	47
	дизэлектролитемия	0,15	2,33	0,72	
Длительность курса сАмВ	нефротоксичность	0,24	3,28	< 0,05	84
	дизэлектролитемия	0,36	4,87	< 0,05	

При аналогичном расчете силы связей между курсовой дозой АВЛС (КД АВЛС) и показателями выраженности его побочных эффектов не было выявлено значимых корреляций ( $p > 0,05$ ) (табл. 5). Таким образом, для АВЛС не характерны дозозависимые нефротоксичность и дизэлектролитемия. Это позволяет применять данный препарат в более высоких дозах, чем сАмВ (до 3—5 мг/кг).

При исследовании зависимости выраженности проявления побочных эффектов препаратов АмВ (нефротоксичности и электролитных нарушений) от продолжительности применения лекарства была выявлена жесткая корреляция ( $p < 0,05$ ) между длительностью курса сАмВ и продолжительностью отмечаемых побочных эффектов (табл. 8). Таким образом, при длительном применении сАмВ значительно увеличивается риск возникновения осложнений терапии. Однако жесткой связи между длительностью применения АВЛС и продолжительностью нефротоксичности и дизэлектролитемии отмечено не было ( $p > 0,05$ ). Это можно объяснить отсутствием дозозависимых побочных эффектов у АВЛС, как было показано выше. Следовательно, длительность приме-

нения АВЛС не влияет на выраженность побочных эффектов.

Таким образом, различные препараты АмВ эффективны для эмпирической терапии ИГИ. Достоверных различий в частоте положительного эффекта между стандартным (сАмВ) и липидным (АВЛС) препаратами не отмечается. Однако, при применении АВЛС по сравнению с сАмВ достоверно реже отмечаются токсические реакции на введение препарата, нефротоксичность и дизэлектролитемия. Было показано отсутствие дозозависимого эффекта развития нефротоксичности и дизэлектролитемии при применении АВЛС. АВЛС может применяться для эмпирической терапии ИГИ у иммунокомпрометированных детей. АВЛС может быть использован у больных с уже развившейся нефротоксичностью после назначения других нефротоксичных препаратов. Кроме того, применение АВЛС, как в виде монотерапии, так и в комбинации с вориконазолом, позволяет добиться уменьшения и исчезновения очагов инвазивного аспергиллеза и, тем самым, избежать операции, противопоказанной большинству больных с миелосупрессией.

#### ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> ц 6/2006, приложение ц 6.

© Коровина Н.А., Захарова И.Н., 2006

*Н.А. Коровина, И.Н. Захарова*

### ПРИМЕНЕНИЕ ФЕРМЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Москва

В работе органов пищеварения принимают участие пищеварительные ферменты, которые действуют на различных уровнях (полость рта, желудок, двенадцатиперстная, тощая, подвздошная кишка).

Поджелудочная железа (ПЖ) выполняет две важные функции в организме — эндокринную (продукция инсулина и глюкагона — основных гормонов, регулирующих углеводный обмен) и экзокринную

(образование и депонирование различных ферментов, обеспечивающих переваривание).

Экзокринная дисфункция ПЖ встречается при различных заболеваниях, она может быть следствием общего или изолированного снижения выработки ферментов ПЖ. Нередко недостаточность ферментов обусловлена нарушением их активации в тонкой кишке. Вследствие дисфункции ПЖ, сопровождающейся дефицитом ферментов, часто развивается нарушение переваривания и всасывания пищевых веществ.

Механизмы развития внешнесекреторной недостаточности ПЖ разнообразны. Выделяют абсолютную и относительную панкреатическую недостаточность.

*Абсолютная панкреатическая недостаточность* связана с уменьшением объема функционирующей ПЖ и наблюдается при следующих заболеваниях: 1) муковисцидоз; 2) аномалии развития ПЖ; 3) опухоли ПЖ; 4) синдром Швахмана—Даймонда; 5) синдром Шелдона—Рея.

*Относительная панкреатическая недостаточность* связана с нарушением активации панкреатических ферментов и наблюдается при следующих состояниях:

1) падение интрадуоденального рН ниже 5,5 (инактивация ферментов) — синдром Золлингера—Эллисона; избыточный бактериальный рост в тонкой кишке;

2) моторные нарушения 12-перстной кишки — дуодено- и гастростаз; синдром раздраженной кишки; быстрый транзит кишечного содержимого; резекция кишечника; анастомоз; тиреотоксикоз;

3) избыточный бактериальный рост патогенной и условно-патогенной флоры в тонкой кишке (разрушение ферментов) — острая кишечная инфекция; хронический энтерит;

4) дефицит желчи и энтерокиназы (нарушение активации липазы и трипсिनогена) — патология терминального отдела тонкого кишечника; билиарная обструкция; холестаз; гепатит; цирроз печени.

Среди *клинических проявлений внешнесекреторной недостаточности ПЖ* чаще всего встречаются понос, вздутие живота, абдоминальный синдром, тошнота, рецидивирующая рвота, снижение аппетита, общая слабость, похудание, снижение физической активности, отставание в росте (при тяжелых формах). Стул «жирный», замазкообразный, плохо смывается.

*Лечение панкреатической недостаточности*, прежде всего, направлено на ликвидацию нарушений расщепления жиров, белков и углеводов и включает назначение специальной высококалорийной диеты, а также заместительную терапию ферментами. Это позволяет уменьшить проявления нарушений переваривания и всасывания пищевых веществ. От того, насколько эффективно осуществляется гидролиз нутриентов, зависит их дальнейшее расщепление, всасывание и транспорт уже всосавшихся веществ.

*Выбор пищеварительного ферментного препарата.* Назначая тот или иной препарат, врач, прежде

всего, должен знать его состав, иметь сведения об активности его компонентов и показаниях к его назначению.

Выделяют два направления действия ферментных препаратов:

- первичное (расщепление пищевых субстратов, что является основанием для назначения ферментов в качестве заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности ПЖ);

- вторичное (с целью уменьшения абдоминального болевого синдрома, диспепсии).

При адекватно подобранной дозе ферментов в условиях панкреатической недостаточности в просвете 12-перстной кишки увеличивается содержание продуктов гидролиза и уменьшается содержание первичного субстрата, что способствует уменьшению стимулирующего влияния на ПЖ, нормализации моторики пищеварительного тракта (ускоряется эвакуация содержимого желудка, устраняется дуоденогастральный рефлюкс).

*Показания для назначения ферментной терапии:*

- нарушение секреции эндогенных ферментов ПЖ;

- нарушение переваривания и всасывания пищевых веществ (мальдигестия и мальабсорбция);

- нарушения моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано большое количество ферментных препаратов. Есть лекарственные формы в виде микротаблеток, капсул, драже, таблеток, порошков, гранул. Ферменты отличаются друг от друга не только дозой содержащихся в них пищеварительных энзимов, но и различными дополнительными компонентами.

*Классификация ферментных препаратов*

- панкреатические ферменты (мезим-форте, мезим-форте 10 000, панкреатин, панзинорм-форте-Н, креон, панцитрат и др.);

- комбинированные панкреатинсодержащие ферментные препараты (фестал, дигестал, энзистал и др.);

- ферменты желудка (пепсин, ацидин-пепсин, пепсидил, абомин и др.);

- препараты, содержащие ферменты растительного происхождения (ораз, юниэнзим, пепфиз, солизим, сомиллаза, вобэнзим, флогензим и др.).

*Препараты, содержащие ферменты растительного происхождения*, могут использоваться для коррекции экзокринной недостаточности ПЖ в тех случаях, когда пациент не переносит панкреатических энзимов животного происхождения (аллергия к свинине, говядине). Однако, имеются литературные данные, свидетельствующие о низкой ферментативной активности ферментов растительного происхождения (в 75 раз менее эффективны, чем препараты животного происхождения). Вышеназванные ферментные препараты противопоказаны больным с грибковой и бытовой сенсibilлизацией, при бронхиальной астме.

Солизим и сомиллаза противопоказаны при аллергии к антибиотикам пенициллинового ряда.

*Ферменты желудка* содержат экстракты слизистой оболочки желудка свиней, телят, ягнят. К ним относят пепсин (применяется в 1—3% растворе соляной кислоты); ацидин-пепсин (содержит пепсин и ацидин, из которого образуется соляная кислота); пепсидил (содержит протеолитические ферменты в соляной кислоте); абомин. Эти ферменты расщепляют белки пищи до полипептидов (частично до уровня аминокислот). Показаниями для назначения ферментов желудка являются хронический атрофический гастрит, острый гастрит, гастроинтестинальная форма пищевой аллергии.

Наличие в препаратах пепсина, катепсина, пептидаз, аминокислот способствует высвобождению гастрина, являющегося регуляторным полипептидом. В связи с этим препараты этой группы могут назначаться при функциональных нарушениях ЖКТ. Назначаются эти препараты внутрь во время еды. Нет смысла назначать эти препараты при экзокринной недостаточности ПЖ.

*Основным показанием к применению комбинированных панкреатинсодержащих ферментных препаратов у детей* являются запоры, а также дисфункция билиарного тракта, связанная с гипотонией желчного пузыря, так как желчные кислоты

и соли повышают сократительную функцию желчного пузыря, нормализуют биохимические свойства желчи, а также регулируют моторику кишечника. Желчные кислоты, входящие в препараты, усиливают панкреатическую секрецию, холерез, моторику кишечника и желчного пузыря. Гемипеллюлаза обеспечивает расщепление полисахаридов растительного происхождения (перевариваемой клетчатки), уменьшает газообразование.

*Противопоказаниями к назначению ферментных препаратов, содержащих компоненты желчи,* являются острый и хронический панкреатит, острый и хронический гепатит, диарея, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, воспалительные заболевания кишечника.

*Панкреатические ферменты* содержат липазу, амилазу, протеазы и являются наиболее часто используемыми ферментными препаратами в практике (табл. 1). Сырьем для приготовления этих препаратов служит ПЖ свиней или крупного рогатого скота. Панкреатические ферменты способствуют перевариванию белков, жиров и углеводов и назначаются в качестве заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Липаза обеспечивает гидролиз жира в тонкой кишке. В виду того, что липазе отводится центральная роль в процессе пищеварения, она принята за «стандарт фермента».

Таблица 1

#### Состав некоторых панкреатических ферментов

Название препарата	Состав препарата	Другие компоненты
Мезим-форте	Липаза 3500 Ед Амилаза 4200 Ед Протеазы 250 Ед	нет
Мезим-форте 10 000	Липаза 10 000 Ед Амилаза 7500 Ед Протеазы 375 Ед	нет
Панцитрат 10 000 ЕД	Липаза 10 000 Ед Амилаза 9000 Ед Протеазы 500 Ед	нет
Креон 10 000 ЕД	Липаза 10 000 Ед Амилаза 8000 Ед Протеазы 600 Ед	нет
Панзинорм-форте-Н	Липаза 20 000 Ед Амилаза 12 000 Ед Протеазы 900 Ед	нет
Креон 25 000 ЕД	Липаза 25 000 Ед Амилаза 18 000 Ед Протеазы 1000 Ед	нет
Панцитрат 25 000 ЕД	Липаза 25 000 Ед Амилаза 22 500 Ед Протеазы 1250 Ед	нет
Панкреатин (РФ)	Панкреатин 25 Ед	нет

Таблица 2

## Выбор ферментных препаратов при заболеваниях ЖКТ у детей\*

Патология ЖКТ	Ведущий копрологический признак	Ферментные препараты
Хронический панкреатит	Стеаторея 1-го типа	Мезим-форте и другие препараты на основе панкреатина
Хронические заболевания печени	Стеаторея 2-го типа; креаторея, реж е стеаторея 1-го типа	Мезим-форте и другие препараты на основе панкреатина
Эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки ЖКТ	Разнообразные изменения	Мезим-форте и другие препараты на основе панкреатина
Патология билиарной системы, исключая билиарную гипертензию	Жирные кислоты, мыла	Мезим-форте и другие препараты на основе панкреатина и содержащие компоненты желчи (фестал, дигестал и др.)
Холестатические поражения печени	Жирные кислоты, мыла	Мезим-форте и другие препараты на основе панкреатина + гепатопротекторы, или + урсодезоксихолевая кислота
Функциональные нарушения ЖКТ, обусловленные дисбактериозом	Клетчатка, амилорея, йодофильная флора	Мезим-форте и другие препараты на основе панкреатина + гемицеллюлаза

\* по Яковенко Э.П. (1998) с изменениями.

Амилаза вызывает расщепление крахмала и гликогена, но не влияет на гидролиз растительной клетчатки. Протеазы (трипсин) обладают протеолитической активностью. Кроме того, протеазы по принципу обратной связи тормозят выработку ферментов ПЖ. На основе новейших исследований по трипсину обосновано положение о ретро-ингибировании (торможения по типу «feedback») стимулированной секреции ПЖ, которое происходит под влиянием активного трипсина в верхнем участке тонкой кишки.

Панкреатические ферменты не всасываются из ЖКТ, их невозможно обнаружить в системном кровотоке. Пищеварительная активность панкреатических ферментов выражается в единицах действия, стандартизированных Европейской Фармакопеей (Ед Ph. Eur. или Е), но не количеством панкреатина в мг или г.

Препараты, содержащие панкреатические ферменты, могут применяться как постоянно, в качестве заместительной терапии, так и однократно, при пищевой нагрузке.

Одним из препаратов выбора является Мезим-форте (3500 Ед по липазе). Мезим-форте является оригинальным немецким препаратом, содержит сбалансированную умеренную концентрацию ферментов, не содержит лактозы, имеет специальные знаки защиты качества. Мезим-форте в меньшей степени тормозит собственную секрецию ПЖ в виду меньшего содержания протеаз в препарате.

Доза ферментного препарата подбирается индивидуально в течение 1-й недели лечения, в зависимости от выраженности экзокринной недостаточности ПЖ. Дозу

целесообразно рассчитывать по липазе и начинать с небольшой (500—1000 ЕД липазы на кг массы в сутки). Детям раннего возраста можно дробить таблетку Мезим-форте (разрушения ферментов при взаимодействии с соляной кислотой желудочного содержимого не происходит ввиду гипохлоргидрии в этом возрасте).

В случае отсутствия эффекта, доза препарата постепенно увеличивается под контролем копрологических исследований. О достаточности дозы судят по клиническим (нормализация частоты и характера стула) и лабораторным показателям (исчезновение стеатореи и креатореи в копрограмме, нормализация триглицеридов в липидограмме стула). При тяжелой экзокринной недостаточности ПЖ мы используем до 4000—5000 ЕД липазы на кг массы по липазе в сутки. Длительность терапии определяется индивидуально. Прием ферментов прекращают в случае исчезновения клинических и копрологических признаков нарушения переваривания и всасывания.

*Противопоказания к назначению ферментных препаратов:* острый панкреатит (первые 7—10 дней); обострение хронического панкреатита (в первые 3—5 дней); аллергия к продуктам из свинины, говядины.

*Причины отсутствия эффекта при терапии ферментами:*

- недостаточная доза препарата;
- разрушение ферментов при кишечном дисбактериозе с высокой колонизацией желудка и 12-перстной кишки;
- инактивация ферментных препаратов из-за высокого «защелачивания» 12-перстной кишки (для пре-

дупреждения этого феномена назначают антациды, блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов);

- неправильный диагноз (стеаторея 2-го типа; лямблиоз и др.);
- нарушение режима приема препарата.

Успех терапии внешнесекреторной недостаточности ПЖ зависит от многих причин. Последние исследования не выявили существенных различий между почасовым приемом ферментных препаратов и приемом их во время еды. Но все же, наиболее удобным и физиологическим для пациента является прием ферментных препаратов во время еды. В случае адекватно подобранной дозы и формы ферментного препарата наступает значительное улучшение состояния пациента. *Критериями эффектив-*

*ности лечения* является исчезновение полифекалии, уменьшение или ликвидация диареи, нарастание массы тела, исчезновение стеатореи, амилореи и креатореи. Первой обычно на фоне терапии ферментами исчезает креаторея. Это может быть связано с тем, что секреция панкреатической протеазы сохраняется несколько дольше, чем липазы. Несмотря на то, что с помощью ферментных препаратов удастся значительно уменьшить степень стеатореи, полного и стойкого ее исчезновения удастся достичь не всегда.

Таким образом, назначение ферментных препаратов требует от врача дифференцированного подхода в конкретном случае с учетом механизмов развития заболевания, приведшего к нарушению процессов пищеварения (табл. 2).

© Коллектив авторов, 2006

*Н.К. Перевощикова, Е.Д. Басманова, Т.В. Казанская*

## **АНАФЕРОН ДЕТСКИЙ В ПРОГРАММЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ, ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ОРВИ НА ФОНЕ ПАТОЛОГИИ ЛИМФОГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА**

ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Росздрава, г. Кемерово, РФ

На протяжении многих лет внимание педиатров привлекают дети, часто и длительно болеющие острыми респираторными вирусными инфекциями (ЧБД ОРВИ), повышенная заболеваемость которых не связана с врожденными или наследственными патологическими состояниями [1, 2]. На долю ЧБД приходится 50—60 % всех регистрируемых острых респираторных заболеваний. Причинами частых ОРВИ у детей могут быть как эндогенные (неблагоприятный биологический анамнез), так и экзогенные (социальное и экологическое неблагополучие, лекарственная ятрогения и др.) факторы [3, 4]. При оценке критериев частоты ОРВИ у ЧБД рекомендуется учитывать региональные особенности [5]. По данным литературы, распространенность ЧБД ОРВИ колеблется в пределах 15—25% [6, 7]. В г. Кемерово на протяжении 20 лет удельный вес этой группы детей составляет около 30% независимо от возраста, что, по нашему мнению, во многом объясняется не только суровыми климатическими условиями, но и загрязнением воздушного бассейна города из-за наличия крупных предприятий химической и угольной промышленности. Доказана выраженная корреляционная зависимость между загрязнением атмосферного воздуха и удельным весом отоларингологической заболеваемости в группе ЧБД [8]. По данным иссле-

дований, уровень ЛОР-патологии среди детей дошкольного возраста г. Кемерово составил 351 на 1000 человек. У  $2/3$  детей из этой группы были выявлены аденоидные вегетации. Пик заболеваемости ОРВИ приходится на возраст от 2 до 4 лет, при этом особенно уязвимы дети в периоде адаптации к дошкольному учреждению. Изменение привычного режима дня, расширение контактов на фоне возрастных особенностей иммунной системы предрасполагают к частым респираторным заболеваниям, провоцирующим формирование и хронизацию ЛОР-патологии. Дети, подверженные частым респираторным заболеваниям, имеют, как правило, задержку развития иммунной системы и транзиторные отклонения показателей иммунного статуса от нормального уровня [9]. Значимая роль лимфоидной ткани носоглотки в иммуногенезе и местной защите слизистых оболочек верхних дыхательных путей обусловила поиск средств, повышающих местный иммунитет, уменьшающих количество и ликвидирующих вирусно-бактериальные патогены. Особая роль в профилактике и лечении респираторных заболеваний отводится интерферонам (нативным — лейкоцитарный интерферон — и рекомбинантным — Реаферон, Роферон, Виферон), индукторам интерферона (Циклоферон, Неовир, Полудан, Амиксин), бактериальным