**А.С. Сенаторова, Е.В. Омельченко**

**ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА И ЭНЗИМОЛОГИЯ В  ПЕДИАТРИИ.**

Пищеварение является единым, целостным процессом благодаря тесным взаимосвязям между деятельностью различных отделов пищеварительного тракта. Нарушение функций одного из отделов желудочно-кишечного тракта, как правило, приводит к расстройству функции других органов. В разных отделах пищеварительного тракта протекают различные процессы усвоения пищевых веществ. Важным органом пищеварения в организме является поджелудочная железа (ПЖ) [1,2].

Известно, что поджелудочная железа располагается в забрюшинном пространстве, представляет собой образование длиной 14-18 см и весом приблизительно 85- 100 г.  В физиологических условиях ПЖ образует в сутки от 50 до 2500 мл секрета . Поджелудочная железа выполняет две важные функции в организме – *эндокринную*(продукция инсулина и глюкагона - основных гормонов, регулирующих углеводный обмен) и *экзокринную*(образование и депонирование различных ферментов, гидролизующих пищевые вещества) [5].

История энзимологии началась в 1833 г. когда А. Пайен и Ж. Персо, установили роль диастазы в процессе сбраживания сахара в спирт. Диастаза (от греческого слова, означающего «разъединение»). Длительно диастазой называли все ферменты (от латинского fermentum – брожение, закваска). Немецкий физиолог В. Кюне в 1878 г. предложил название «энзим» (от греческих слов en zimon – «в закваске») не только для процесса брожения, но и для всех других ферментов, в том числе и для ферментов пищеварительной системы. По мере обнаружения других катализаторов химических процессов в живых системах ферменты стали называться по предложению Э. Дюкло (1898 г.) по гидролизуемому субстрату путем присоединения окончания аза. В конце XIX - начале XX века было установлено, что ферменты проявляют свою активность не только в живых клетках, но и после их разрушения. Выделение, очищение и кристаллизация ферментов из поджелудочных желез скота началось в начале прошлого века [11].

Энзимы растительного, грибкового и бактериального происхождения (солизим, ораза) имеют некоторые преимущества перед ферментами, полученных из поджелудочных желез свиней и крупного рогатого скота (кислотоустойчивость и относительная дешевизна). Хотя их липолитическая и амилолитическая активность в десятки раз слабее, а протеолитическая отсутствует, что привело к их ограниченному применению в клинической практике [9].

Панкреатическая недостаточность ограничивает усвоение пищи и приводит к нарушению процессов всасывания. Заместительная ферментная терапия является основным направлением в терапии больных с синдромом нарушенного пищеварения.

**Участие поджелудочной железы в пищеварении**

При поступлении пищи в желудочно-кишечный тракт поджелудочная железа секретирует в тонкую кишку панкреатические ферменты и бикарбонаты, нейтрализующие соляную кислоту. Перечень основных ферментов ПЖ и их участие в пищеварении представлены в табл. 1.

            Основные гидролитические процессы происходят в тонкой кишке, где пищевые вещества расщепляются до мономеров, всасываются и поступают в кровь и лимфу. Процесс переработки пищевых веществ в тонкой кишке проходит в три последовательных взаимосвязанных этапа: полостное пищеварение, мембранное пищеварение, всасывание. Ферменты, гидролизирующие углеводы и жиры (альфа-амилаза, липаза), секретируются в активном состоянии, протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, эластаза, карбоксипептидаза) — в виде проферментов, которые активируются в просвете тонкой кишки. В их активации важное место занимает кишечный фермент — энтерокиназа, который переводит трипсиноген в активный трипсин. Трипсин в свою очередь активирует остальные протеолитические ферменты. В процессе полостного пищеварения углеводы (крахмал, гликоген) расщепляются панкреатической амилазой до дисахаридов и небольшого количества глюкозы.

Под действием протеолитических ферментов образуются низкомолекулярные пептиды и небольшое количество глюкозы. Жиры в присутствии желчи гидролизуются панкреатической липазой до ди- и моноглицеридов жирных кислот и глицерина. Липаза наиболее быстро теряет свою активность и в подвздошной кишке в норме определяется лишь в незначительных количествах.

Таблица 1

Пищеварительные ферменты поджелудочной железы

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Ферменты | Форма секреции | Действие |
| Альфа-амилаза | Активная | Расщепление полисахаридов до мальтозы и мальтотриозы |
| Липаза | Активная | Гидролиз триглицеридов с образованием моноглицеридов и жирных кислот |
| Фосфолипаза А | Профермент ,активируется трипсином | Гидролиз фосфатидилхолина с образованием лизофосфатилхолина и жирных кислот |
| карбоксилэстераза | Активная | Гидролиз эфиров холестерина и эфиров жирорастворимых витаминов |
| Трипсин | Профермент, активируется энтерокиназой | Расщепляет протеины и полипептиды внутри молекулы белка |
| Химотрипсин | Профермент, активируется трипсином | Расщепляет внутренние связи белка в зоне ароматических аминокислот. Лейцина,метионина, глютамина |
| Эластаза | Проэластаза,активируется трипсином | Переваривает эластин,протеин соединительной ткани |
| Карбоксипептидаза А и В | Профермент,активируется трипсином | Расщепляет с карбоксильного конца наружные связи белков,включая ароматические(А) и основные (В) аминокислоты |

Протеазы, особенно амилаза, оказываются более устойчивыми и сохраняют соответственно 30% и 45% своей активности в терминальных отделах тонкой кишки. В основе снижения активности липазы лежит ее протеолиз под воздействием протеаз и, прежде всего, химотрипсина. Неравномерное уменьшение активности ферментов от проксимального к дистальному отделу тонкой кишки наблюдается как у здоровых людей, так, особенно, у лиц с экзокринной панкреатической недостаточностью. Этим объясняется тот факт, что нарушение переваривания жира развивается намного раньше, чем крахмала или белка [ 3, 4].

**Причины нарушения пищеварения**

Экзокринная дисфункция поджелудочной железы встречается при различных заболеваниях. Вследствие  дисфункции поджелудочной железы, сопровождающейся нарушением переваривания (расщепления) пищевых полимеров (белков, жиров, углеводов) до необходимых для всасывания составных частей (моноглицеридов, жирных кислот, аминокислот, моносахаридов (**мальдигестия**) и всасывания питательных веществ, приводящее к выраженному растройству питания больного (**мальабсорбция**).

*Основные причины нарушения пищеварения, сопровождающиеся мальдигестией и мальабсорбцией у детей*

1. Недостаточность полостного пищеварения:

•      панкреатогенная внешнесекреторноя недостаточность (хронический панкреатит, камни поджелудочной железы, субтотальная панкреатэктомия,  рак поджелудочной железы,  свищи поджелудочной железы,  муковисцидоз,  квашиоркор)

•      снижения активности энтерокиназы и инактивация панкреатических ферментов в кишке (синдром Золлингера-Эллисона,  язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки,  дуоденит,  дисбиоз тонкой кишки)

•      нарушение транзита кишечного содержимого и нарушение смешивания ферментов с пищевым химусом ( дуодено- и гастростаз, синдром раздраженного кишечника,  состояния после ваготомии и дренирующих операциях)

•      снижения концентрации ферментов в результате разведения (постгастроэктомический синдром,  дисбиоз тонкой кишки,  состояние после холецистэктомии)

•      нарушение продукции холецистокинина, панкреозимина, секретина, дефицит желчных кислот в тонкой кишке, врожденной или приобретенной (билиарная обструкция,  тяжелые гепатиты,  первичный билиарный цирроз,  патология терминального отдела тонкой кишки, дисбиоз тонкой кишки, лечении холестирамином)

•      гастрогенная недостаточность (резекция желудка, гастрэктомия,  атрофический гастрит)

2. Нарушение пристеночного пищеварения (врожденная, приобретенная лактазная или другая дисахаридазная недостаточность, нарушение внутриклеточного транспорта компонентов пищи в результате гибели энтероцитов (Болезнь Крона, глютеновая энтеропатия, саркоидоз, радиационный, ишемический и другие энтериты)

3. Нарушение оттока лимфы от кишечника - обструкция лимфатических протоков (лимфангэктазия,  лимфома,  туберкулез кишки,  карциноид)

4. Сочетанные нарушения (сахарный диабет,  лямблиоз,  гипертиреоз,  гипогаммаглобулинемия,  амилоидоз,  СПИД).

Следует напомнить, что в практике чаще встречается вторичная или относительная недостаточность поджелудочной железы, как правило, вызываемая приемом необычной пищи, ее избыточным количеством или воспалительными заболеваниями верхних отделов пищеварительного канала. Последнее связано с  вторичными механизмами развития относительной внешнесекреторной недостаточности ПЖ [6,7].

В основе внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы лежат следующие механизмы (Яковенко А.В.,1998, в модификации): незрелость поджелудочной железы,  деструкция ацинарных клеток (снижение синтеза ферментов), обструкция панкреатического протока,  нарушающая поступление панкреатического сока в 12-перстную кишку, снижение секреции бикарбонатов эпителием протоков поджелудочной железы,  приводящее к закислению содержимого 12-перстной кишки до рН 4,0 и ниже, в результате   чего происходит денатурация панкреатических ферментов и преципитация желчных кислот,  недостаточность активации ферментов вследствие дефицита энтерокиназы и желчи, дискинезия 12-перстной и тонкой кишки, вследствие чего наблюдается нарушение смешивания ферментов с пищевым химусом,  нарушение кишечного микробиоценоза (инактивация и разрушение ферментов),  гипоальбуминемия вследствие дефицита белка в пище (нарушение синтеза ферментов) [8].

**Клинические признаки внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы**

В настоящее время хорошо известны клинические признаки выраженной панкреатической недостаточности: появление плохо переваренного стула жирного характера, часто серого цвета с резким неприятным запахом. Больные жалуются на метеоризм, часто болевой синдром, флатуленцию, послабление стула. Появляется снижение массы тела, иногда при достаточно хорошем аппетите. Симптомы дефицита витаминов обусловлены снижением поступления жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К).

При всем многообразии заболеваний, сопровождающихся панкреатической недостаточностью, задача врача состоит в том, чтобы, проведя дифференциальную диагностику, установить ее причину и своевременно осуществить коррекцию. Для уточнения диагноза и выявления экзокринной недостаточности поджелудочной железы используются различные методы исследования.

**Методы объективной оценки внешнесекреторной функции поджелудочной железы**

1.Прямой метод – анализ содержания ферментов амилазы крови и мочи

2.Копрограмма

3.Исследование содержания панкреатических ферментов в дуоденальном секрете

4. Количественное определение жира в кале

5. Определение ферментов в кале (эластазный тест)

6.  Ультразвуковое исследование поджелудочной железы

7. Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография

8. КТ и магнитно резонансная холангиопанкреатография

*Лабораторные методы исследования включают определение содержания панкреатических ферментов в крови и в моче.*

1. Уровень амилазы в крови и моче (повышается в 5–10 раз при остром панкреатите).
2. Уровень амилазы и липазы в крови (при обострении хронического панкреатита может быть нормальными или кратковременно повышенными в 1–2 раза).
3. Провокация «гиперамилаземии»  прозерином, панкреозимином, глюкозой свидетельствует о нарушении оттока или о воспалении поджелудочной железы.
4. Уровень эластазы-1 в плазме крови (ее повышение отражают тяжесть воспаления при панкреатите).
5. Уровень трипсина в сыворотке крови( его повышение свидетельствует об обострении панкреатита).
6. При прогрессивном течении хронического панкреатита снижается уровень иммунореактивного трипсина, а соотношение «трипсин/инсулин» указывает на фазу болезни.

*Заболевания, которые могут сопровождаться повышением уровня панкреатических**ферментов.*

Амилаза

Панкреатит

На фоне применения опиатов

Карцинома поджелудочной железы

Перфорация кишечника

Кишечная непроходимость

Инфаркт стенки кишечника

Ретроградная панкреатография

Инвагинация тонкого кишечника

Паротит

Холецистит

Цирроз печени

Гепатиты

Липаза

Кишечная непроходимость

Инфаркт стенки кишечника

Ретроградная панкреатография

Инвагинация тонкого кишечника

Панкреатит

На фоне применения опиатов

Карцинома поджелудочной железы

Перфорация кишечника

ХПН

*Копрологическое исследование*  позволяет ставить диагноз, следить за развитием заболевания и лечения, оценивать состояние пищеварительной функции желудочно-кишечного тракта. Следует проводить до назначения панкреатических ферментов. Целесообразно применение диеты Шмидта в течение 3 дней, включающей 105 г белка, 135 г жира и 180 г углеводов. При патологии поджелудочной железы выявляют следующие патологические признаки:  
— *стеаторея* — определение в каловых массйах нейтрального жира (стеаторея 1-го типа); жирных кислот, мыл (стеаторея 2-го типа); того и другого вместе (стеаторея 3-го типа);  
— *креаторея* — большое количество мышечных волокон (++ или +++), которых в норме в кале очень мало;  
— *амилорея* — появление в испражнениях множества крахмальных зерен, свидетельствующих о нарушении расщепления углеводов, что встречается у больных с панкреатической недостаточностью.

Наиболее ранним признаком экзокринной панкреатической недостаточности является стеаторея, креаторея появляется значительно позже, амилорея наблюдается редко.

*Исследование содержания панкреатических ферментов в дуоденальном секрете* (базальное, при стимуляции секретином (1 ед/кг), 0,5% соляной кислотой, панкреозимином (1 ед/кг)) позволяет определить типы секреции :

*А****.***Гиперсекреторный тип***,*** наблюдающийся при нетяжелых воспалительно-дистрофических изменениях поджелудочной железы. Для него характерна высокая концентрация ферментов при нормальном или повышенном объеме секрета и уровня бикарбонатов.

*Б.*Гипосекреторный тип***,***характерный для фиброза поджелудочной железы. При этом типе наблюдается нормальный или уменьшенный объем сока и уровня бикарбонатов при сниженной активности ферментов.

*В.*Обтурационный тип***,***выявляемый при обтурации протока вследствие папиллита, дуоденита, спазма сфинктера Одди. В этом случае отмечается сниженный объем сока при нормальном содержании ферментов и бикарбонатов.

*Количественное определение жира в кале*. При проведении теста необходим ежедневный прием 100 г жира в течение 2-3 дней накануне исследования и 3 дней проведения теста. Содержание жиров в стуле оценивается качественным (добавление к калу суданового красителя) и количественным, наиболее информативным методом . Он позволяет суммарно определить общее количество жира в фекалиях с учетом жира экзогенного (пищевого) происхождения. В норме с калом выделяется не более 10 % от жира, введенного с пищей.Увеличение его количества свидетельствует о расстройствах переваривания и всасывания жира.

*Определение эластазы-1 в кале*

 эластаза-1 — протеолитический фермент поджелудочной железы. Концентрация эластазы-1 в каловых массах отражает степень экзокринной недостаточности поджелудочной железы.

— в норме активность эластазы-1 в стуле у детей старше 1 мес. и взрослых составляет более 200 мкг/г кала;

— колебания активности эластазы-1 в стуле от 100 до 200 мкг/г кала свидетельствуют об умеренной степени экзокринной недостаточности поджелудочной железы;

— снижение показателя активности эластазы-1 в стуле менее 100 мкг/г кала выявляет тяжелую степень панкреатической недостаточности.

Однако литературные данные по применению этой методики противоречивы. Так, ряд авторов утверждает, что определения фекальной эластазы-1 превосходит по чувствительности другие методы диагностики хронического панкреатита, но полученные результаты недостоверны в случае легкого течения заболевания. Оценка уровня фекальной эластазы-1 помогает только при определении тяжелой формы недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы. Таким образом, применение эластазного теста позволяет определить или исключить экзокринную недостаточность поджелудочной железы (при остром и хроническом панкреатите, муковисцидозе, синдроме швахмана, изолированной липазной недостаточности), а также, не отменяя ферментотерапии, осуществлять контроль за состоянием экзокринной функции органа [12].

*Ультразвуковое исследование поджелудочной железы позволяет выявить:*— увеличение ее размеров;  
— изменение эхоплотности (отек, уплотнение);  
— наличие эхоплотных включений;  
— оценить состояние вирсунгова протока.

*Эндоскопическая  ретроградная панкреатохолангиография*

С помощью этой методики возможно выявление расширения и деформации главного панкреатического протока, обнаружение стриктур и отложений кальция на стенках протоков, обызвествление паренхимы поджелудочной железы. При исследовании также выявляются изменения желчевыводящей системы: стенозирующий папиллит, холедохолитиаз, аномалии развития желчных протоков и желчного пузыря и т.д.

*Компьютерная томография и магнитно-резонансная холангиопанкреатография*

Основным показанием к проведению этих исследований у детей являются:  
— осложненное течение острого и хронического панкреатита;  
— подозрение на объемный процесс в поджелудочной железе и смежных органах.

**Коррекция экзокринной недостаточности поджелудочной железы**

В настоящее время в клинической практике имеется большое число ферментных препаратов, отличающихся комбинацией компонентов, энзимной активностью (табл. 2). В зависимости от состава ферментные препараты можно разделить на несколько групп:

•      экстракты слизистой оболочки желудка, основным действующим веществом которых является пепсин (абомин, ацидин-пепсин);

•      панкреатические энзимы – амилаза, липаза и трипсин *(*пангрол, панкреатин, мезим-форте,  креон);

•      комбинированные препараты, содержащие панкреатин в сочетании с компонентами желчи, гемицеллюлозой и прочими дополнениями (дигестал, фестал, панзинорм форте, энзистал);

•      растительные энзимы – папаин, грибковая амилаза, липаза и другие ферменты (пепфиз, юниэнзим, солизим);

•      комбинированные ферментные препараты, содержащие панкреатин в сочетании с растительными энзимами, витаминами (вобэнзим);

•      дисахаридазы**(**тилактаза**).**

Препараты первой группы получают  из слизистой оболочки желудка свиней, телят или ягнят, содержат протеолитические ферменты, которые способствуют высвобождению гастрина, являющегося регуляторным полипептидом. Используются  при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта, при гастритах с секреторной недостаточностью, Не следует назначать эти препараты при экзокринной недостаточности ПЖ.

Препараты второй группы способствуют перевариванию белков, жиров и углеводов и назначаются в качестве заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Эти ферменты способствуют купированию клинических признаков внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, к которым относят снижение аппетита, тошнота, урчание в животе, метеоризм, стеато-, креато- и амилорею.Препараты на основе панкреатина не влияют на функцию желудка, печени, моторику билиарной системы и кишечника, но могут снижать панкреатическую секрецию[10,15].

Комбинированные препараты, наряду с панкреатином, содержат желчные кислоты, гемицеллюлазу, симетикон и др. Препараты, содержащие желчные кислоты, увеличивают панкреатическую секрецию и холерез, стимулируют моторику кишечника и желчного пузыря. Препараты назначают при недостаточной внешнесекреторной функции поджелудочной железы, в сочетании с патологией печени, желчевыводящей системы, при нарушении жевательной функции, малоподвижном образе жизни, кратковременных погрешностях в еде, у больных с гипоацидным или анацидным гастритом. Гемицеллюлаза, входящая в состав некоторых препаратов (фестал), способствует расщеплению растительной клетчатки в просвете тонкой кишки, нормализации микрофлоры кишечника. Многие ферментные препараты содержат симетикон или диметикон, которые уменьшают поверхностное натяжение пузырьков газа, вследствие чего они распадаются и поглощаются стенками желудка или кишечника, увеличивает их эффективность путем уменьшения метеоризма. Ферментные препараты, содержащие компоненты желчи противопоказаны больным с  острым /хроническим панкреатитом; острым/ хроническим гепатитом; диарей; язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки; воспалительными заболеваниями кишечника.

Ферментные препараты растительного происхождения противопоказаны больным с грибковой и бытовой сенсибилизацией, при бронхиальной астме. Ферменты на основе растительного сырья могут использоваться для коррекции экзокринной недостаточности ПЖ, особенно в тех случаях, когда пациент не переносит панкреатических энзимов (аллергия к свинине, говядине). В настоящее время ферменты растительного и грибкового происхождения не нашли широкого применения в практике из-за  низкой ферментативной активности (в 75 раз менее эффективны, чем препараты животного происхождения) [13,14].

 Таблица 2

**Состав  энзимных препаратов**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Название препаратаваниепрепарата** | **Липаза ЕД FIPза** | **Амилаза ЕД FIPлаза** | **Протеаза ЕД FIPротеаза** | **Другие компоненты** |
| Панкреатин | 4300 ЕД | 3500 ЕД | 200 ЕД |  |
| Мезим-форте | 3500 ЕД | 4200 ЕД | 250 ЕД |  |
| Мезим-форте 10000 | 10000 ЕД | 7500 ЕД | 1000 ЕД |  |
| Пангрол 10000 | 10000 | 9500 | 500  ЕД |  |
| Пангрол 25000 | 25000 ЕД | 22500 ЕД | 1250 ЕД |  |
| Фестал Н | 6000 ЕД | 4500 ЕД | 300 ЕД | Желчь - 25 мг  Гемицеллюлаза - 50 мг |
| Креон 10000 | 10000 ЕД | 800 ЕД | 600 ЕД |  |
| Креон 25000 | 25 000 ЕД | 18 000 ЕД | 1000 ЕД |  |
| Панзинорм форте | 6000 ЕД | 7500 ЕД | 2000 ЕД | Холевая кислота - 13,5 мг |
| Энзистал | 6000 ЕД | 4500 ЕД | 300 ЕД | Желчь - 25 мг  Гемицеллюлаза - 50 мг |

**Рекомендации по выбору ферментного препарата**

1. Препараты не должны снижать рН желудка, должны растворяться в тонкой кишке при рН 5,0 и выше.
2. Не должны вызывать диарею, т.к. высокое содержание желчных кислот в кишечнике усиливает панкреатическую секрецию,  при интенсивной ферментной терапии может вызвать хологенную диарею.
3. Наличие оболочки, защищающей ферменты от переваривания желудочным соком.
4. Быстрое высвобождение ферментов в верхних отделах тонкой кишки.

5.       Хорошая переносимость и отсутствие побочных реакций.

6.      Ферменты должны бать животного происхождения (более стойкие к действию соляной кислоты).

7.       Иметь в своем составе липазу, расщепляющую липиды и обеспечивающую тепловой баланс организма.

8.      Иметь микросферическую форму в диаметре не более 2 мм, обеспечивающую большую поверхность соприкосновения с химусом.

Большинство ферментных препаратов имеют диаметр 5 мм и более в кишечнорастворимых оболочках, защищающих их от разрушения соляной кислотой. Эти препараты практически не применяются у детей до трехлетнего возраста из-за не способности ребенка проглотить таблетку или драже целиком. Нарушение же целостности кислотоустойчивой оболочки этих препаратов приводит к значительному снижению эффективности терапии. Употребление  лекарственной формы (таблетки, драже), имеющей диаметр больше 5 мм, способствует задержке препарата в желудке, нивелируя его действие [12,13].

Преимущества минигранулированных и микросферических форм панкреатических ферментов состоят в том, что они быстро и гомогенно смешиваться с химусом и транспортируются в 12-перстную кишку, где при рН>6,0 в течение 30 минут высвобождается до 97% ферментов. Микрогранулированная форма препаратов позволяет использовать их у детей с раннего возраста. Детям до года микросферы из капсулы высыпают и, отсчитав необходимое количество, дают выпить  с водой во время приема пищи. Запивать не щелочными жидкостями. Необходимо следить за тем, чтобы микротаблетки не оставались в полости рта и не разжевывались.  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 [5,10].

Доза ферментного препарата подбирается индивидуально в течение первой недели лечения, в зависимости от выраженности экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Дозу ферментного препарата целесообразно рассчитывать по липазе (ферментные препараты имеют низкую активность липазы вне связки Трейца, а липазе отводится ключевая роль в процессах пищеварения). Начинать с небольшой (1000 ЕД липазы на кг массы). При тяжелой экзокринной недостаточности используется 4000–5000 ЕД липазы на кг массы в сутки . Следует применять во время приема пищи  3–4 раза в день. Курс определяется индивидуально.

При абсолютной панкреатической недостаточности (муковисцидоз, наследственный панкреатит, врожденный дефицит ферментов, синдром Швахмана и др.)**пожизненная заместительная терапия** проводится высокими дозами микрогранулированных ферментов. У детей с реактивными изменениями поджелудочной железы рекомендуется применение ферментной терапии  «по требованию» для купирования клинических проявлений мальабсорбции, болевого синдрома.

**Противопоказания к применению пищеварительных ферментов:**

·         острый панкреатиты в первые 7-10 суток;

·         обострение хронического панкреатита в первые 3-5 суток;

·         воспалительные заболеванийя кишечника ( болезнь Крона и неспецифический язвенный колит)

·         аллергические реакции в анамнезе на свинину или говядину.

С осторожностью ферментные препараты применяют у больных подагрой.

В  случае неэффективности пищеварительных ферментов необходимо устранить одну из возможных причин:

·         инактивацию ферментов в двенадцатиперстной кишке в результате закисления ее содержимого,

·         сопутствующие заболевания тонкой кишки (глистные инвазии, дисбиоз кишки и др.),

·         дуоденостаз,

·         невыполнение больными рекомендованного режима лечения,

·         использование ферментов, утративших свою активность.

**Побочные эффекты** при применении ферментных препаратов встречаются крайне редко (менее 1%). К ним относятся: дискомфорт в животе, гиперурикемия, нарушение всасывания фолиевой кислоты (образование комплексов), фиброз терминальной части подвздошной кишки, аллергические реакции на свиной белок, раздражение слизистой оболочки ротовой полости, раздражение кожи перианального участка, запоры (при передозировке).

Наличие высокоактивных препаратов позволяет значительно повысить эффективность лечения ферментами. Терапию ферментными препаратами следует проводить дифференцированно с учетом механизма развития заболевания (табл. 3).

Таблица 3

**Выбор ферментных препаратов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей  *(по Яковенко Э. П., 1998, в модификации)***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Патология** | **Ведущий** | **Ферментные** |
|  | **копрологический признак** | **препараты** |
| Хронический панкреатит | Стеаторея 1 типа | Креон  Панцитрат |
| Хронические заболевания  печени | Стеаторея 2 типа;  креаторея,  реже стеаторея 1 типа | Креон, Панцитрат, другие препараты,  на основе пакреатина |
| Эрозивно-язвенные  поражения слизистой  оболочки ЖКТ | Разнообразные изменения | Креон, Панцитрат,  другие препараты на основе  панкреатина |
| Хронический гастрит  с секреторной  недостаточностью | Креаторея  с исчерченностью,  соединительная ткань | Панзинорм, дигестин |
| Патология  билиарной системы,  исключая милиарную  гипертензию | Жирные кислоты, мыла | Препараты на основе панкреатина  и содержащие компоненты желчи  (фестал, дигестал и др.) |
| Холестатические  поражения печени | Жирные кислоты, мыла | Препараты на основе  панкреатина+Гептрал,  или+урсодезоксихолевая кислота |
| Функциональные  нарушения ЖКТ,  обусловленные  дисбактериозом | Клетчатка, амилорея,  йодофильная флора | Препараты на основе  панкреатина+гемицеллюлаза |

Наличие в распоряжении врача высокоактивных микротаблетированных и микрогранулированных препаратов позволяет значительно повысить эффективность лечения ферментами.

**Литература**

     1.   Белоусова Е.А., 3латкина А.Р., Морозова Н.А., Тишкина Н.Н. Старые и новые аспекты применения ферментных препаратов в гастроэнтерологии / / Фарматека. 2003. — № 7. — С. 39–44.

2. Белоусов Ю.В. Недостаточность пищеварения у детей. Учебное пособие. — Киев, 2007. — С. 215.

*3.*Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Мухина Ю.Г., Зверков И.В.. Кургашев   Е.К. Поражение поджелудочной железы при целиакии. //РГМУ, М. 2002 С. 2-7.

     4.  Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Завалин П.А., Коваленко*А.А.*Экзокринная недостаточ-ность поджелудочной железы у детей: методы диагностики и коррекции (методические ас-пекты). М. - 2001. 12 с.

    5. Губергриц Н. Б., Христич Т. Н. Клиническая панкреатология. — Донецк: Лебедь, 2000

6. Губергриц Н.Б. Минимикросферические ферментные препараты – мифы и

реальность, основанные на доказательствах (феномен ”запаздывания” в

отечественной панкреатологии). / Н.Б. Губергриц // Современная

гастроэнтерол. - 2005. - №2 (22). - С. 68-74

1. Гастороэнтерология детского и подросткового возраста (избранные

вопросы) / Под редакцией проф. Казак С.С. – Киев, 2006.-260с.

1. Захарова И.Н., Коровина Н.А., МаловаН.Э. // Вопр. соврем. педиатрии. - 2005. - Т2.- №5. - С.44-50.

9. Захарова И.Н. Применение ферментных препаратов при нарушениях пищеварения у детей / И.Н. Захарова, Н.А. Коровина, Н.Е. Малова // РМЖ. 2005. Т.13, № 17. С. 1188 – 1192.

10. Избранные вопросы детской гастроэнтерологии / Под ред. проф. С.С. Козак. — К: Ходак, 2003. — 152 с.

11. Казак С.С. Вторинна екзокринна недостатність підшлункової залози у дітей та підлітків // Мистецтво лікування. — 2008. — № 3. — С. 14-16.

12. Казак С.С. Причины, диагностика и ферментотерапия вторичной экзокринной недостаточности поджелудочной железы у детей и подростков //Клінічна та експериментальна патологія  2008. Том 7, №3. С.1-21.

13.Мухина, Ю.Г. Применение ферментных препаратов при экзокринной недостаточности поджелудочной железы у детей / Ю.Г. Мухина, Г. В. Римарчук // Вопр. современной педиатрии. 2004. Т. 3, № 3. С. 70 – 74.

14. Охлобыстин А.В. Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии / / Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. — 2001. — № 2. — С. 34–38.

15. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons / J.E. Dominguez-Munoz еd. — Oxford et al.: A Blackwell Publ. Co., 2005.