

Вопросы практической педиатрии

2009 • том 4 • № 2

Н а у ч н о - п р а к т и ч е с к и й ж у р н а л
д л я н е о н а т о л о г о в и п е д и а т р о в

Коррекция относительной панкреатической недостаточности у детей с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке

И.Н.Захарова, Н.А.Коровина, Г.Е.Зайденварг, А.В.Еремеева, Л.А.Катаева

On-line версия журнала
www.phdynasty.ru

Коррекция относительной панкреатической недостаточности у детей с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке

И.Н.Захарова¹, Н.А.Коровина¹, Г.Е.Зайденварг¹, А.В.Еремеева¹, Л.А.Катаева²

¹Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва;

²Тушинская детская городская больница, Москва

В статье представлены результаты терапевтической эффективности и переносимости различных лекарственных форм панкреатина у детей с относительной панкреатической недостаточностью, развившейся на фоне синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. В открытое сравнительное контролируемое исследование включено 90 детей (средний возраст 7,3 года), получавших препараты панкреатина с активностью 10 000 ЕД по липазе в форме таблеток и капсул в течение 2 нед. Все больные были разделены на 3 группы, сравнимые по количеству пациентов, возрасту и полу. Результаты исследования показали, что капсулированные формы панкреатина оказывают более выраженный клинический и лабораторный эффект по сравнению с таблетированной формой панкреатина у детей с относительной панкреатической недостаточностью на фоне синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

Ключевые слова: панкреатическая недостаточность, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, панкреатические ферменты, дети, лечение

Correction of relative pancreatic insufficiency in children with the syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine

I.N.Zakharova¹, N.A.Korovina¹, G.E.Zaydenvarg¹, A.V.Eremeyeva¹, L.A.Kataeva²

¹Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow;

²Tushino City Children's Hospital, Moscow

The article presents the results of studying the therapeutic effectiveness and tolerance of various therapeutic forms of pancreatine in children with relative pancreatic insufficiency developing on the background of excessive bacterial growth in the small intestine. An open comparative controlled study included 90 children (average age 7.3 years) who received pancreatine preparations with lipase activity of 10 000 U in the form of tablets and capsules for 2 weeks. All the patients were divided into 3 groups comparable by the number of patients, age and sex. The results of the study showed that pancreatine in capsules had a more pronounced clinical and laboratory effect as compared to the tablet form of pancreatine in children with relative pancreatic insufficiency on the background of excessive bacterial growth in the small intestine.

Key words: pancreatic insufficiency, syndrome of excessive bacterial growth in small intestine, pancreatic enzymes, children, treatment

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome – SIBOS) – патологическое состояние, в основе которого лежит избыточное заселение тонкой кишки микрофлорой, преимущественно фекальной. У 30% здоровых людей тонкая кишка в норме стерильна, у остальных – имеет низкую плотность заселения, которая увеличивается по мере

приближения к толстой кишке. Только в дистальном отделе подвздошной кишки обнаруживается микрофлора фекального типа: энтеробактерии, стрептококки и бактероиды [1]. В физиологических условиях поступление микроорганизмов из желудка в тонкую кишку ограничивают соляная кислота, ферменты желудочного сока, а также лизоцим и секреторный иммуноглобулин А. Проникновению микробов из толстой кишки в подвздошную препятствует активная пропульсивная моторика тонкой кишки и правильно функционирующий илеоцекальный клапан. Избыточный рост бактерий в тонкой кишке наблюдается при снижении желудочной секреции, нарушениях кишечного пищеварения и всасывания, а также при изменениях моторики кишечника. Синдром избыточного бактериального

Для корреспонденции:

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последиplomного образования

Адрес: 123480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28
Телефон: (495) 496-5238

Статья поступила 14.01.2009 г., принята к печати 30.03.2009 г.

роста в тонкой кишке развивается при многих заболеваниях органов пищеварения и нередко сопровождается инaktivацией панкреатических ферментов, провоцируя их дефицит. Частота выявления избыточного роста бактерий в тонкой кишке при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (хронический гастрит, язвенная болезнь, хронический холецистит, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника и др.) колеблется от 70 до 97% [2]. К клиническим признакам относительной экзокринной недостаточности поджелудочной железы при микробной контаминации тонкой кишки относятся:

- непереваренный стул;
- метеоризм;
- абдоминальный синдром неопределенной локализации;
- снижение аппетита;
- общая слабость, снижение физической активности;
- отставание в массе и росте (при тяжелых формах).

Формирование синдрома избыточного бактериального роста обусловлено двумя основными механизмами. Первый заключается в продукции органических кислот, снижающих pH, что приводит к задержке жидкости в просвете кишки. У пациента появляются боли в животе неопределенной локализации, метеоризм, осмотическая диарея. Второй – обусловлен бактериальной деконъюгацией жирных кислот, стимулирующих интестинальную секрецию воды и электролитов, вызывающих химическое повреждение слизистой оболочки. За счет изменения pH, разрушения ферментов бактериями, снижения их концентрации в результате разведения кишечного содержимого нарушается переваривание пищи в тонкой кишке. Дисбаланс кишечной микрофлоры, как правило, сопровождается появлением раздражающих субстанций в кишке и моторных расстройств, основными из которых являются:

- гипермоторная дискинезия с наличием поносов;
- гипомоторная дискинезия с наличием запоров (при отсутствии болей в животе);
- гипомоторная дискинезия с эпизодами интестинальной псевдообструкции, сопровождающимися интенсивными болями в животе, тошнотой, рвотой, метеоризмом;
- спастическая дискинезия толстой кишки с развитием запоров с появлением фрагментированного кала и болей в животе.

В результате формируются клинические симптомокомплексы, подобные синдрому раздраженного кишечника [3].

В лечении детей с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке широко используются препараты на основе панкреатических ферментов, которые способствуют перевариванию белков, жиров и углеводов [4–7]. В настоящее время в арсенале врача существует много ферментных препаратов, однако заместительная терапия внешнесекреторной недостаточности не всегда успешна, особенно в условиях избыточного бактериально-

го роста в тонкой кишке. При назначении адекватной ферментной терапии происходит быстрое купирование основных клинических симптомов, таких, как абдоминальный синдром, метеоризм, нарушения стула. Все многообразие ферментных препаратов, представленных в аптечной сети, можно разделить на 4 группы (табл. 1).

Стандартные международные требования к ферментным средствам предполагают:

- устойчивость к действию соляной кислоты и пепсина;
- оптимум фармакологического действия в диапазоне pH 4–7;
- достаточное количество ферментов, обеспечивающих полный гидролиз нутриентов в просвете двенадцатиперстной кишки;
- животное (оптимально – свиное) происхождение ферментов, которые более устойчивы к действию соляной кислоты;
- равномерное и быстрое перемешивание с пищей;
- одновременный пассаж с пищей через привратник в двенадцатиперстную кишку;
- быстрое высвобождение ферментов в просвете двенадцатиперстной кишки;
- безопасность, отсутствие токсичности.

Препаратами выбора могут быть современные микрогранулированные препараты на основе панкреатина в капсулах, в частности, Микразим, который производится ОАО «СТИ-МЕД-СОРБ» («Лексиръ», Россия) из высокотехнологичной немецкой субстанции в соответствии со стандартами GMP в двух дозировках – 10 000 ЕД и 25 000 ЕД (по липазе). Капсула препарата растворяется в желудке в течение 1–2 мин, высвобождая микрогранулы панкреатина, которые в желудке равномерно смешиваются с пищей и, благодаря своему малому размеру, быстро проникают в двенадцатиперстную кишку. Это обеспечивает воспроизведение естественного процесса пищеварения и максимальную скорость наступления эффекта. Кислотоустойчивая оболочка микрогранул позволяет сохранять ферменты неповрежденными до начала работы в кишечнике, что обеспечивает их максимальную активность. Микразим можно назначать пациентам любого возраста, в том числе детям грудного возраста и пожилым людям, благодаря возможности индивидуального подбора дозы и отсутствию необходимости глотать капсулу целиком (ее можно раскрыть и принимать препарат непосредственно в микрогранулах, смешав их с пищей). Доступная стоимость препарата позволяет проводить качественное лечение большому количеству пациентов, в том числе по программе дополнительного лекарственного обеспечения, что является важным фактором выбора лекарственного средства при любой продолжительности приема.

Нами проведено изучение терапевтической эффективности и переносимости различных ферментативных таблетированных и капсулированных (в виде минимикросфер и микрогранул) препаратов у детей с относительной панкреатической недостаточностью на фоне синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

В задачи исследования входили: оценка безопасности и переносимости микрогранулированного панкреатина в капсулах (Микразим 10 000 ЕД) при панкреатической не-

Таблица 1. Классификация ферментных препаратов на основе панкреатина

Минимикросферы	Микрогранулы (микропеллеты)	Микротаблетки	Таблетки
Ø 0,8 – 1,2 мм	Ø 1,4 – 1,6 мм	Ø 2,0 мм	Ø 5,0 мм и более
Креон	Микразим	Панцитрат	Панкреатин, Мезим форте и др.

достаточности на фоне избыточного бактериального роста в тонкой кишке у детей, а также проведение анализа сравнительной эффективности препарата Микразим с аналогичными препаратами на основе панкреатина, обладающими такой же активностью по липазе (10 000 ЕД), но выпускаемыми в других формах.

Пациенты и методы

В открытое проектируемое сравнительное контролируемое исследование включено 90 больных в возрасте от 3 до 12 лет (39 мальчиков, 51 девочка, средний возраст – 7,3 года) с диагнозом «Панкреатическая недостаточность на фоне синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке». Часть обследованных больных имела различные сопутствующие функциональные нарушения ЖКТ.

Распределение детей по группам происходило случайным образом при включении ребенка в исследование путем вскрытия конверта с указанием препарата. Все больные были разделены на 3 группы, сравнимые по количеству пациентов, возрасту и полу (табл. 2).

Наблюдения проводили на базе гастроэнтерологического отделения Тушинской детской городской больницы г. Москвы.

Детям с функциональными нарушениями ЖКТ, имеющим симптомы внешнесекреторной панкреатической недостаточности, назначали различные препараты панкреатина с активностью по липазе 10 000 ЕД (микрогранулированный (Микразим), минимикросферический и таблетированный) из расчета 1000 ЕД по липазе на килограмм массы в сутки во время еды.

Эффективность терапии изучали на основании оценки клинической динамики основных симптомов нарушения пищеварения на фоне лечения (боли в животе, метеоризм, частота и консистенция стула), данных ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, общего клинического и биохимического исследования крови (уровень α -амилазы), диастазы, копрологического исследования).

Клиническое исследование крови проводили с помощью гематологического полуколичественного анализатора «Abacus» (Австрия). Уровень α -амилазы определяли колориметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Super Z818» (Япония). Использовались реактивы фирмы «ДиаСис» (Германия), результаты выражались в ЕД/л. Диастазу исследовали кинетическим колориметрическим методом. УЗИ поджелудочной железы проводилось врачами высшей категории на аппарате Aloka 3500 (Япония).

Синдром избыточного бактериального роста в тонком кишечнике диагностировали на основании клинических симптомов без проведения исследования кала на дисбактериоз, поскольку состояние микробиоценоза тонкой кишки не соответствует таковому толстой. Выраженность основных клинических симптомов оценивалась в баллах (от 0 до 3) с применением специальной аналоговой шкалы, в соответствии с которой:

- 0 баллов – симптома нет;
- 1 балл – симптом слабовыраженный;
- 2 балла – симптом средневыраженный;
- 3 балла – симптом выражен интенсивно.

Выраженность основных клинических симптомов оценивалась в день назначения препарата, на 7-й и 14-й дни лечения. Регистрировали нежелательные эффекты лечения.

Критериями объективной оценки эффективности лечения считали динамику функциональных нарушений ЖКТ:

- частоты и изменения консистенции кала, патологических примесей в стуле;
- жалоб (абдоминальные боли, метеоризм);
- копрологических симптомов.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ научно-технических расчетов (Microsoft Excel, Biostat). Оценка достоверности различий проводилась по коэффициенту t Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У большинства пациентов всех групп до начала лечения были жалобы на боли в животе неопределенной локализации, купирующиеся после дефекации, вздутие живота, изменения характера стула.

При УЗИ поджелудочной железы установлено, что у большинства больных (82,1%) имелись изменения структуры или размеров поджелудочной железы: у 66,6% обследованных детей выявлено увеличение размеров поджелудочной железы, у 52,5% – неоднородность ее структуры, у 37,1% отмечалось сочетание этих изменений.

При анализе уровня α -амилазы крови нами не выявлено изменений данного показателя ни до начала терапии, ни в процессе лечения. Экскреция диастазы с мочой оставалась в пределах нормы. Полученные данные свидетельствовали об отсутствии активности воспалительного процесса со стороны поджелудочной железы.

Интенсивность абдоминального синдрома до начала терапии во всех группах наблюдения была одинаковой. К 7-му дню наблюдения достоверных различий по группам наблюдения не отмечено. К 14-му дню наблюдения у детей, получавших микрогранулированный (Микразим) и минимикросферический панкреатин, отмечено более выраженное купирование абдоминального синдрома ($p < 0,005$), по сравнению с группой детей, принимавших таблетированный панкреатин (рис. 1).

На 14-й день терапии болевой синдром купировался у 90,8% пациентов, включенных в исследование, метеоризм – у 60%, нормализация (частота, консистенция) сту-

Таблица 2. Характеристика групп пациентов

Параметры	1-я группа Микрогранулированный панкреатин в капсулах (Микразим) 10 000 ЕД	2-я группа Минимикросферический панкреатин в капсулах 10 000 ЕД	3-я группа Таблетированный панкреатин 10 000 ЕД
Число больных	30	30	30
Средний возраст, г.	7,5	7,2	7,2
Мальчики	14	13	12
Девочки	16	17	18

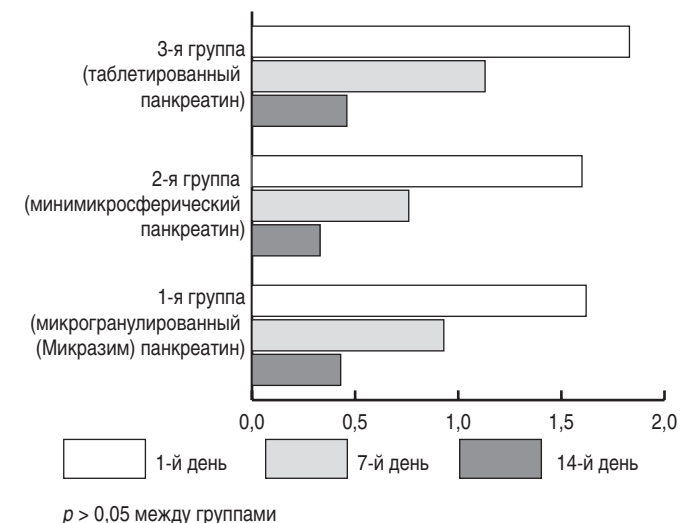
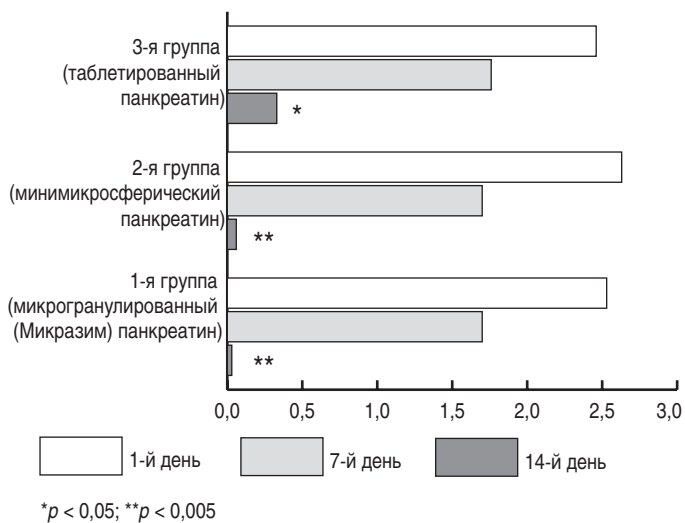


Рис. 1. Динамика купирования болевого синдрома в группах пациентов, баллы (M).

Рис. 2. Динамика купирования метеоризма в группах пациентов, баллы (M).

ла произошла у 64,8%. При оценке симптома метеоризма отмечено, что до начала терапии достоверных различий в его выраженности в группах наблюдения не было ($p = 0,09$) (рис. 2). На 7-й день терапии во всех группах больных зафиксировано уменьшение выраженности метеоризма. Несмотря на то, что при оценке результатов на 14-й день лечения статистически достоверных отличий между группами выявлено не было ($p = 0,3$), более выраженный эффект зарегистрирован в группах, получавших микрогранулированный (Микразим) и минимикросферический панкреатин.

Во всех группах детей проведена оценка динамики копрологических изменений. Анализируя изменения выраженности стеатореи 1-го типа на фоне проводимой терапии, установлено достоверное ($p \leq 0,005$) ее уменьшение

во всех группах. Однако у детей, получавших заместительную терапию таблетированным панкреатином, к 14-му дню лечения динамика была менее значимая (рис. 3).

Тенденция к снижению выраженности стеатореи 2-го типа на фоне лечения отмечена также у детей всех групп наблюдения (рис. 4).

К 14-му дню наблюдения частота выявления стеатореи 3-го типа при копрологическом исследовании достоверно снизилась в группах детей, принимавших микрогранулированный (Микразим) и минимикросферический панкреатин ($p \leq 0,05$). При этом в группе детей, получавших панкреатин в таблетках, отмечена только тенденция к снижению данного показателя (рис. 5).

При оценке динамики креатореи с исчерченностью на фоне различных схем терапии выявлена положительная

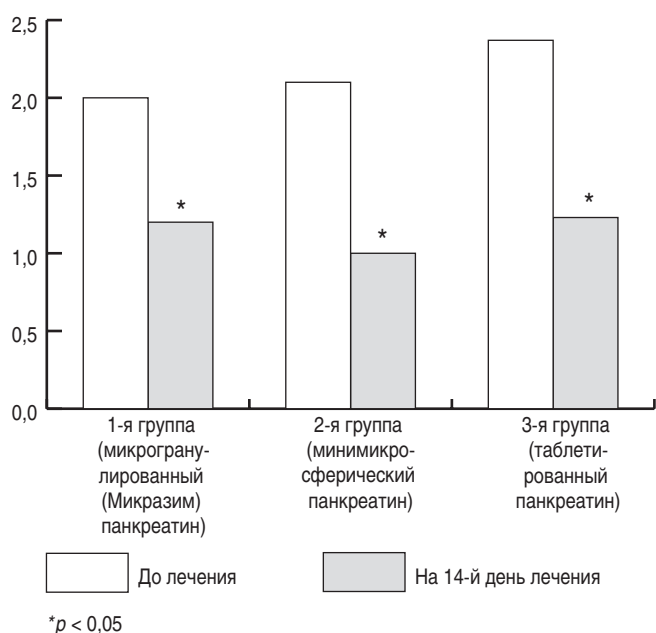


Рис. 3. Выраженность стеатореи 1-го типа до и на 14-й день лечения, баллы (M).

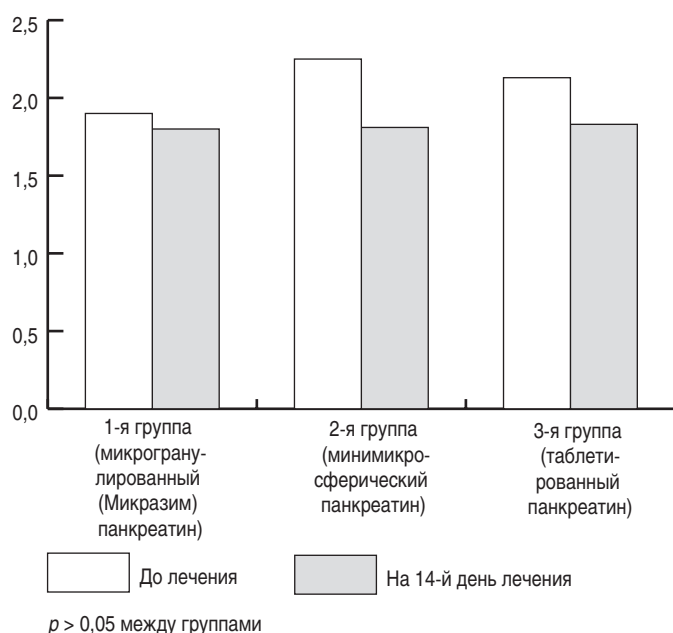


Рис. 4. Выраженность стеатореи 2-го типа до и на 14-й день лечения, баллы (M).

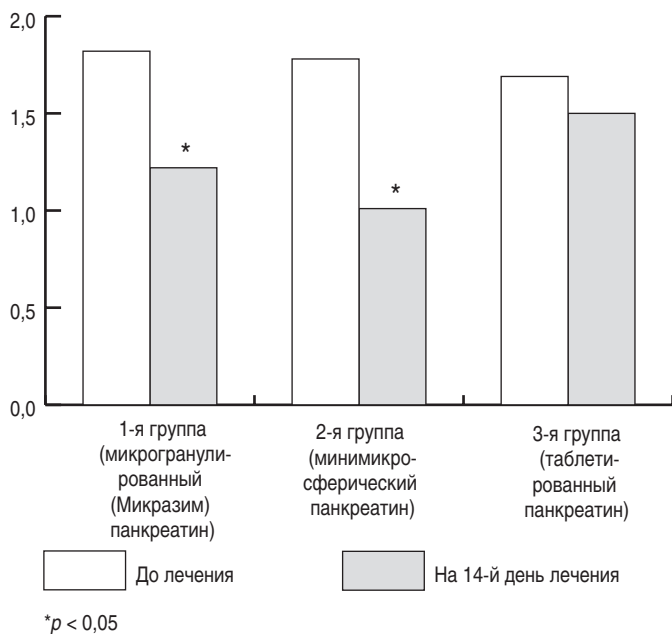


Рис. 5. Выраженность стеатореи 3-го типа до и на 14-й день лечения, баллы (М).

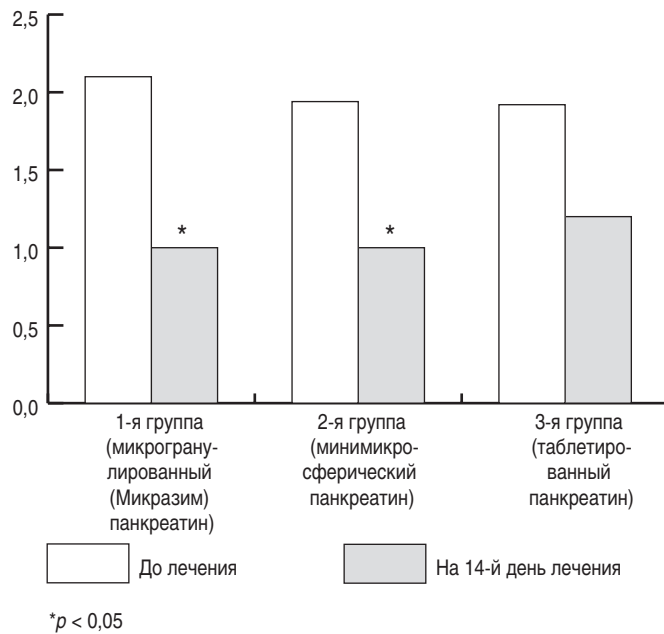


Рис. 6. Выраженность креатореи (мышечные волокна с истерченностью) до и на 14-й день лечения, баллы (М).

динамика во всех группах наблюдения, но у больных, принимавших микрогранулированный (Микразим) и минимикросферический панкреатин, данная динамика была достоверно более значимой ($p < 0,005$) (рис. 6).

Достоверно значимое снижение креатореи за счет мышечных волокон без истерченности выявлено во всех группах наблюдения. Однако при этом достоверных различий между группами не выявлено (рис. 7).

На 14-й день приема микрогранулированного (Микразим) и минимикросферического панкреатина амилорея достоверно ($p < 0,005$) снижалась (рис. 8). При этом у паци-

ентов, принимавших таблетированный панкреатин, отмечена лишь незначительная тенденция к ее снижению.

Проведенное исследование показывает, что на 14-й день терапии во всех группах детей отмечена положительная динамика клинико-лабораторных показателей. За период наблюдения ни у одного ребенка не отмечалось побочных явлений, все дети переносили препараты хорошо.

Таким образом, проведенное сравнительное исследование показало, что у детей с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке, сопровождающимся развитием относительной экзокринной недостаточности под-

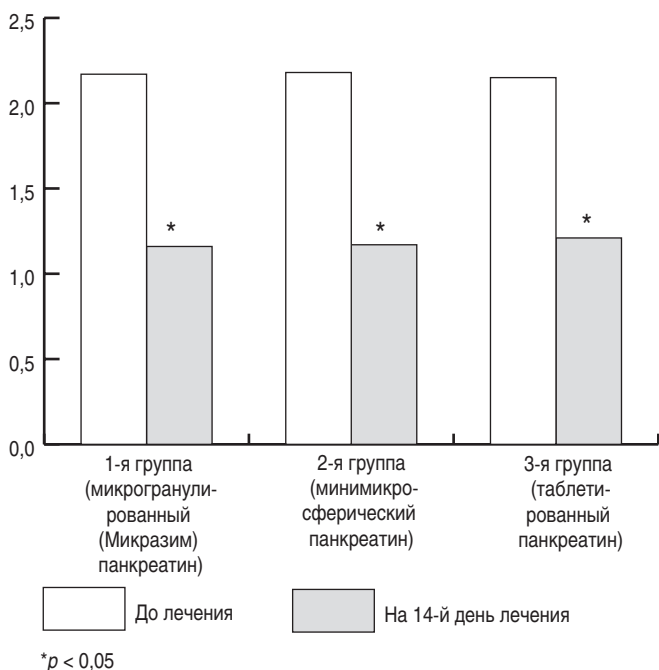


Рис. 7. Выраженность креатореи (мышечные волокна без истерченности) до и на 14-й день лечения, баллы (М).

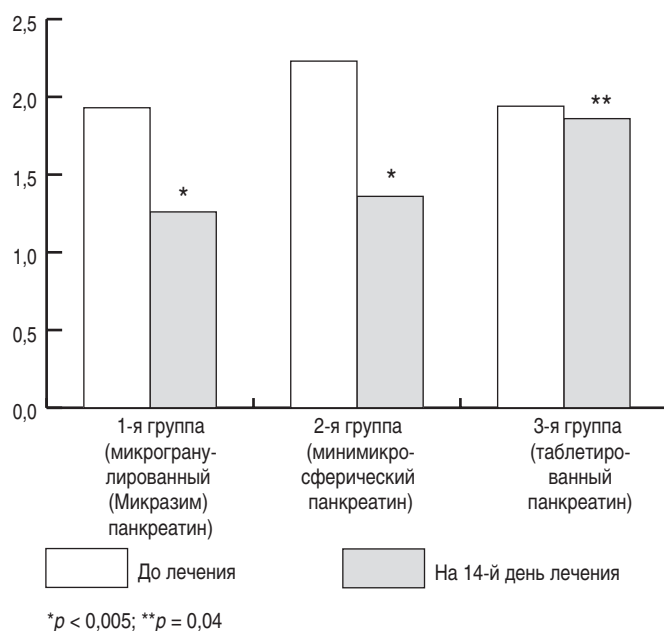


Рис. 8. Выраженность амилореи (крахмал внеклеточный) до и на 14-й день лечения, баллы (М).

желудочной железы, наиболее эффективным является применение микрогранулированного (Микразим) и минимикросферического панкреатина в капсулах.

Анализ результатов проведенного клинического исследования позволяет заключить, что на фоне применения различных схем терапии панкреатическими ферментами в течение 14-ти дней у всех пациентов произошло улучшение самочувствия или полная ликвидация клинических симптомов. При оценке абдоминального синдрома и динамики нормализации стула отмечена более выраженная положительная динамика в группах, получавших микрогранулированный (Микразим) и минимикросферический панкреатин. Хороший клинический эффект по уменьшению явлений метеоризма получен во всех группах наблюдения. Таким образом, высокоэффективными препаратами для коррекции панкреатической недостаточности у детей с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке, особенно раннего возраста, являются микрогранулированный или минимикросферический препараты панкреатина. Благодаря быстрому (одновременно с пищей) поступлению микрогранул или микросфер в двенадцатиперстную кишку, полному высвобождению ферментов без потери их активности в желудке, а также высокому содержанию липазы, терапевтический эффект при приеме этих препаратов является существенно более выраженным.

Таким образом, обобщая результаты проведенного исследования, можно сделать следующие выводы.

1. Отмечена высокая терапевтическая эффективность и хорошая переносимость препарата Микразим 10 000 ЕД у больных с относительной панкреатической недостаточностью.

2. Сравнительное исследование различных ферментативных препаратов показало, что капсулированные формы панкреатина (микрогранулированный (Микразим) и минимикросферический панкреатин с активностью 10 000 ЕД по липазе) оказывают более выраженный клинический и лабораторный эффект по сравнению с таблетированной формой панкреатина с активностью 10 000 ЕД.

3. При лечении препаратами панкреатина с активностью 10 000 ЕД по липазе (микрогранулированный (Микразим), минимикросферический и таблетированный) побочных эффектов и аллергических реакций не выявлено.

Литература

1. Toskes PP. Bacterial overgrowth of the gastrointestinal tract. *Adv Intern Med*, 1993; 38: 387–407.
2. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
3. Yakovenko E., Grigoriev P., et al. Is irritable bowel syndrome (IBS) related to altered gut flora? *Gut*. 1997; 41 (suppl. 3): 123.
4. Златкина А.Р., Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Селиверстова Т.Р. Современная ферментная терапия хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 1997; 5: 109–12.
5. Ивашкин В.Т., Минасян Г.А. Лечение хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 1996; 4: 10–7.
6. Калинин А.В. Хронический панкреатит: этиология, классификация, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Методические рекомендации, 1999.
7. Nacamura T., Takeuchi T., Tando Y. Pancreatic dysfunction and treatment options. *Pancreas* 1998; 16: 329–36.

Информация об авторах:

Коровина Нина Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования, Заслуженный врач РФ
Адрес: 123480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28
Телефон: (495) 496-5238

Зайденварг Галина Евгеньевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования
Адрес: 123480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28
Телефон: (495) 496-5238

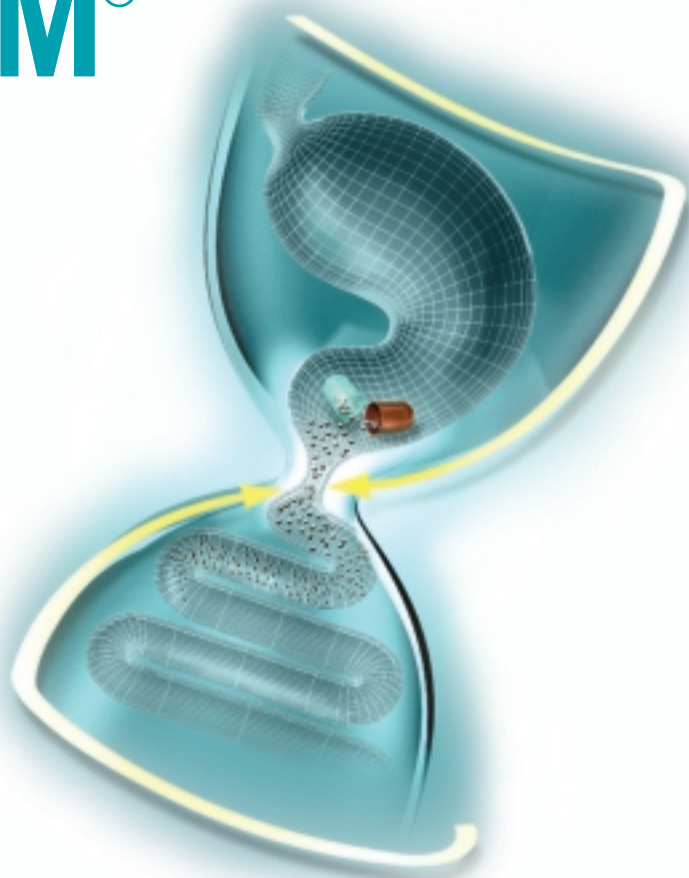
Еремеева Алина Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования
Адрес: 123480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28
Телефон: (495) 496-5238

Катаева Лилия Александровна, заведующая отделением гастроэнтерологии Тушинской детской городской больницы Москвы, врач высшей категории
Адрес: 123480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28
Телефон: (495) 496-9379

МИКРАЗИМ®

**В НУЖНОЕ ВРЕМЯ,
В НУЖНОМ МЕСТЕ**

- Максимально эффективен и физиологичен
- Легко дозируется
- Производится из высокотехнологичной немецкой субстанции
- Доступен по цене



**микрогранулированный
панкреатин в капсулах**

**10 000 ЕД № 20
25 000 ЕД № 20**

Лексир:
www.leksir.ru

Препарат можно назначать:

- ВСЕМ возрастным категориям пациентов, включая грудных детей и пожилых людей
- ВСЕМ, кто нуждается в качественном современном лечении за разумные деньги
- ВСЕМ льготным категориям пациентов (входит в программу ДЛО)