



УДК 616.37-008.447:615.355-053.2

АБАТУРОВ А.Е., ГЕРАСИМЕНКО О.Н., АГАФОНОВА Е.А., ВЫСОЧИНА И.Л., КРИВУША Е.Л.
ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ

Резюме. В статье даны современные представления о внешнесекреторной панкреатической недостаточности у детей. Показано, что основным направлением лечения внешнесекреторной панкреатической недостаточности является дотационная терапия препаратами, экстракт поджелудочной железы в которых содержится в микропланжетах или мини-микросферах с кишечнорастворимой оболочкой.

Определение

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ВНПЖ) — это патологический синдром, который характеризуется абсолютным или относительным дефицитом ферментов, экскретируемых поджелудочной железой в просвет двенадцатиперстной кишки, и клинически проявляется признаками мальдигестии и мальабсорбции [1–4, 8].

Этиология

В настоящее время основными патофизиологическими причинами, обуславливающими развитие ВНПЖ, считают: 1) ограничение продукции ферментов, которое может быть обусловлено недоразвитием или поражением паренхимы поджелудочной железы; 2) увеличение скорости деградации липазы; 3) снижение восприятия факторов, стимулирующих механизмы продукции панкреатических ферментов; 4) нарушение доставки панкреатических ферментов в двенадцатиперстную кишку вследствие обструкции протоков поджелудочной железы или вязкости экскрета; 5) низкий уровень активации панкреатических ферментов в полости двенадцатиперстной кишки (табл. 1). Однако клинические симптомы ВНПЖ проявляются при уровне липазы в содержимом двенадцатиперстной кишки, который меньше 5–10 % нормальной концентрации [12, 13, 21, 23].

Классификация

Различают первичную ВНПЖ, которая развивается в результате врожденных заболеваний поджелудочной железы, и вторичную ВНПЖ. Среди детской популяции чаще встречается вторичная

ВНПЖ. Согласно данным Г.В. Римарчук и Т.К. Тюриной, у детей с гастродуоденальной патологией ВНПЖ возникает в 41,8 %, с заболеваниями гепатобилиарной системы — в 42,2 %, с различными заболеваниями тонкого кишечника — в 38–88 % случаев [6]. Провоцирующими факторами развития вторичной ВНПЖ чаще всего являются хронические заболевания пищеварительного тракта, нарушение диеты (прием избыточного количества пищи).

Также различают абсолютную и относительную ВНПЖ. Абсолютная ВНПЖ характеризуется абсолютным дефицитом продукции панкреатических ферментов, относительная ВНПЖ — несоответствием объема пищи уровню экскретируемых ферментов или нарушением процесса активации панкреатических ферментов в люмене двенадцатиперстной кишки.

Относительная ВНПЖ может быть обусловлена снижением рН < 5,5 в просвете двенадцатиперстной кишки, нарушением моторики тонкого кишечника, которое сопровождается быстрым транзитом содержимого, с дефицитом поступления желчных кислот и недостаточностью энтерокиназы в просвете двенадцатиперстной кишки, избыточным бактериальным ростом в тонком кишечнике [7].

Клиника

Ведущими клиническими синдромами ВНПЖ являются панкреогенная форма мальабсорбции, диспептический синдром, нарушение трофики.

© Абагуров А.Е., Герасименко О.Н., Агафонова Е.А.,
Высочина И.Л., Кривуша Е.Л., 2013

© «Здоровье ребенка», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

Панкреогенная форма мальабсорбции характеризуется снижением массы тела при достаточных калорийности и качестве пищи, метеоризмом, иногда болевым синдромом, увеличением объема каловых масс. Каловые массы, как правило, серого цвета, замазкообразной консистенции, с блестящей поверхностью, повышенной липучестью. При лабораторном исследовании обнаруживается высокое содержание нейтрального жира в кале и гиперкаротинемия.

Диспептический синдром проявляется снижением аппетита, в некоторых случаях вплоть до анорексии, рецидивирующей рвотой, метеоризмом и флатуленцией, неустойчивостью стула.

Нарушение трофики — сухостью кожных покровов, наличием заусениц, снижением физической активности, повышенной утомляемостью, отставанием в прибавке массы тела.

Диагностика

Для диагностики ВНПЖ используют прямые и косвенные методы, позволяющие оценить секрецию панкреатических ферментов.

Прямые методы исследования основаны на определении панкреатической секреции до и после введения различных стимуляторов внешнесекреторной деятельности поджелудочной железы. Для стимуляции панкреатической секреции используют соляную кислоту (0,5%), растительное масло, глюкозу, прозерин, интестинальные гормоны (секретин и панкреозимин) и другие. Золотым стандартом прямой оценки состояния панкреатической секреции является секретин-панкреозиминный тест. Прямые тесты являются высокочувствительными и высокоспецифичными методами оценки экзокринной функции поджелудочной железы. Однако инвазивный характер ограничивает их использование в клинической практике [26].

Косвенные методы диагностики менее чувствительны и специфичны, но они неинвазивны, относительно дешевы и доступны для использования в повседневной врачебной практике. Основными методами являются определение содержания нейтрального жира в трехдневной порции кала, концентрации эластазы-1 в кале и трипсиногена в сыворотке крови. Несмотря на то, что определение уровня стеатореи является золотым стандартом ла-

бораторной диагностики ВНПЖ, данный метод не получил достаточного распространения в практике в связи наличием ряда технических сложностей. Так, больные должны находиться на диете, содержащей около 100 г жира в день, в течение 5 дней подряд и собирать весь кал на протяжении последних трех дней. Образцы кала, собранные в течение трех дней, должны быть гомогенизированы, как правило, ручным способом. Содержание эластазы-1 менее 200 мкг/г кала позволяет диагностировать средней тяжести ВНПЖ, а ниже 100 мкг/г — тяжелую форму ВНПЖ [26]. Снижение уровня трипсиногена в сыворотке крови ниже 20 нг/мл является достаточно специфичным признаком ВНПЖ у пациентов старше 7-летнего возраста [26]. В последнее время для диагностики экзокринной недостаточности поджелудочной железы в клинику практику внедряется дыхательный тест с использованием ¹³C-смешанных триглицеридов, чувствительность которого превышает 90 % [15]. Однако, согласно данным метаанализа, ни один из косвенных диагностических тестов не является достаточно чувствительным и специфичным для диагностики ВНПЖ [33].

Лечение

Диета

При назначении диеты больным с ВНПЖ рекомендуется консультация с диетологом. Калорийность и объем пищи должны соответствовать возрасту. Суточный объем пищи распределяется на шесть или более приемов. Уменьшение объема разового приема пищи способствует процессу переваривания. В настоящее время не рекомендуется ограничение жиров в диете больных ВНПЖ, так как для нормального функционирования липазы во время транзита пищи по кишечнику требуется присутствие триглицеридов [13, 26].

Медикаментозное лечение

Основной целью медикаментозной терапии ВНПЖ является дотационное возмещение дефицита панкреатических ферментов для восстановления переваривания пищевых ингредиентов. Терапия ВНПЖ основывается на пероральном введении экзогенных свиных панкреатических ферментов. Уровень активности панкреатических ферментов,

Таблица 1. Этиология экзокринной недостаточности поджелудочной железы [20]

Механизм	Этиология
Снижение продукции липазы и увеличение скорости деградации липазы	Гипоплазия поджелудочной железы, хронический панкреатит, муковисцидоз, диабет
Обструкция протоков поджелудочной железы	Периампулярные опухоли, доброкачественные опухоли
Снижение стимуляции механизмов продукции эндогенной липазы	Целиакия, болезнь Крона, синдром Shwachman-Diamond
Нарушения моторики (уменьшение времени контакта с химусом, снижение активации ферментов поджелудочной железы) и низкий уровень активации панкреатических ферментов	Резекция желудка, обширные резекции тонкой кишки, хронические заболевания пищеварительного тракта

полученных из поджелудочной железы свиньи, выше приблизительно на 30–50 %, чем полученных из поджелудочной железы коровы [32].

Выделяют следующие группы препаратов, содержащих ферменты поджелудочной железы:

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

— препараты панкреатина, основными ферментами которых являются липаза, амилаза, протеазы (Пангрол®, креон, панкреатин, мезим форте, панзинорм);

— комбинация панкреатина с дополнительными компонентами: с компонентами желчи, гемицеллюлозой (фестал, дигестал, энзистал), с симетиком (пепсим, панкреофлат, энзимтал);

— препараты на основе растительных ферментов (энзимтал, пепсим, ораза, солизим и др.);

— препараты — комбинации панкреатина с растительными ферментами: панкреатин + экстракт рисового грибка (комбицин) [5].

Показания к назначению ферментов поджелудочной железы

У взрослых пациентов с ВНПЖ показанием к назначению препаратов, содержащих ферменты поджелудочной железы, является сочетание потери массы тела со стеатореей 15 г в сутки при содержании не менее 100 г жиров в суточной диете. Однако показано, что у больных с ВНПЖ и субклиническая стеаторея является показанием к назначению ферментов поджелудочной железы [16, 28].

У детей наличие клинических или лабораторных признаков ВНПЖ обязывает врача назначить дотационную терапию с использованием ферментов поджелудочной железы. Детям с хроническим панкреатитом, который сопровождается болевым синдромом, показано назначение препаратов, содержащих панкреатические ферменты, даже без документальных признаков ВНПЖ (уровень доказательности 1b) [26].

Выбор препарата

В настоящее время используются исключительно препараты, экстракт поджелудочной железы в которых содержится в инкапсулированном виде — в микропланкетках или мини-микросферах с рН-чувствительной кишечнорастворимой оболочкой, которая защищает панкреатические ферменты, находящиеся в ней, от разрушения желудочным соком [20]. Одним из таких препаратов является Пангрол®. В данном препарате панкреатические ферменты находятся в мини-планкетках, заключенных в кишечнорастворимую оболочку. Пангрол® 10000 содержит липазу (10 000 МЕ), амилазу (9500 МЕ), протеазу (500 МЕ), Пангрол® 20000 — липазу (20 000 МЕ), амилазу (12 000 МЕ), протеазу (900 МЕ); Пангрол® 25000 — липазу (25 000 МЕ), амилазу (22 500 МЕ), протеазу (1250 МЕ). Терапевтическая активность препарата определяется ферментативной активностью

липазы и трипсина, амилалитическая активность имеет значение только при терапии больных с муковисцидозом [24].

Дозирование

Доза препарата индивидуальна для каждого пациента и зависит от степени нарушения пищеварения и состава принимаемой пищи.

Рекомендуемая начальная доза у детей младше 4-летнего возраста составляет 1000 МЕ липазы на 1 кг массы тела в сутки, а для детей старше 4-летнего возраста — 500 МЕ или 500 единиц липазы на один грамм жиров в суточном объеме пищи. Детям школьного возраста и подросткам рекомендуется 10 000–25 000 МЕ на прием пищи, для чего принимают 1–2 капсулы препарата Пангрол® 10000 (10 000–20 000 МЕ липазы) или 1 капсулу препарата Пангрол® 20000 (20 000 МЕ липазы). Выбор дозы панкреатических ферментов основан на том, что после приема пищи в течение 20–60 минут секреция панкреатических ферментов увеличивается практически в 6 раз, затем постепенно уменьшается. Но после приема пищи на протяжении 3–4 часов их концентрация в тонком кишечнике в 3 раза выше, чем до пищевой стимуляции [23]. Не рекомендуется превышать дозу 10 000 МЕ липазы на 1 кг массы тела в сутки [18, 25]. Ни один из коммерческих ферментных препаратов после его приема внутрь не способен доставить столько панкреатических ферментов в просвет двенадцатиперстной кишки, чтобы уровень активной липазы соответствовал тому (более 360 000 МЕ), который обеспечивает здоровая поджелудочная железа в физиологических условиях. Однако дотационная терапия препаратами, содержащими панкреатические ферменты, значительно улучшает переваривание и всасывание жира [9]. Этот эффект, по мнению J. Enrique Domínguez-Muñoz [13], может быть достигнут только при использовании современных препаратов с рН-чувствительной кишечнорастворимой оболочкой.

Дозирование при муковисцидозе

Начальная доза препаратов, содержащих панкреатические ферменты, для детей с муковисцидозом зависит от возраста и степени ВНПЖ (табл. 2).

Дозу подбирают индивидуально согласно тяжести течения заболевания и под контролем стеатореи и надлежащего питания. В большинстве случаев поддерживающая доза не должна превышать 10 000 МЕ липазы на 1 кг массы тела в сутки или 4000 МЕ липазы на грамм потребленного жира. Использование современных микрогранулированных панкреатических препаратов с кишечнорастворимой оболочкой позволяет обеспечить эффективность лечения мальабсорбции при муковисцидозе у детей (уровень доказательности 2a). Дотационная терапия панкреатическими препаратами предупреждает отставание в физическом развитии у детей с муковисцидозом (уровень доказательности 1b) [10, 22, 27, 29, 30].

Таблиця 2. Возрастная суточная доза препаратов, содержащих панкреатические ферменты (по активности липазы), применяемая у детей с ВНПЖ [22]

Группы детей	Дозирование
Дети первого года жизни	По 2000–4000 МЕ липазы/120 мл молочной смеси или грудного молока
Дети в возрасте от 1 года до 4 лет	Начальная доза 1000 МЕ липазы на 1 кг массы тела, с последующим подбором индивидуальной дозы
Дети старше 4 лет и взрослые	Начальная доза 500 МЕ липазы на 1 кг массы тела на один прием, увеличение индивидуальной дозы до 2500 МЕ на 1 кг массы тела на прием или до 10 000 МЕ на 1 кг массы тела в сутки или 4000 МЕ на 1 г жира, принятого в сутки

Особенности приема препаратов, содержащих панкреатические ферменты

Капсулы препарата принимают во время каждого приема пищи. Эффективность дотационной ферментной терапии при назначении препаратов во время или сразу после приема пищи значительно выше, чем при приеме препаратов перед едой [17]. Препарат содержит активные ферменты, которые могут повреждать слизистую оболочку ротовой полости, поэтому капсулы следует глотать целиком, не разжевывая. В зависимости от вида пищи, а также от степени тяжести нарушений пищеварения доза препарата может быть выше. Согласно общепринятой клинической практике считается, что с пищей следует принимать от 20 000 до 50 000 МЕ липазы. Доза панкреатических препаратов во время основного приема пищи (завтрака, обеда или ужина) у детей старшего возраста и подростков может составлять 25 000–80 000 МЕ липазы, а при промежуточных приемах пищи — 10 000–40 000 МЕ липазы. Если употребление целой капсулы невозможно (дети, больные пожилого возраста), то ее можно осторожно раскрыть и мини-таблетки, которые содержатся в капсуле, перемешать с жидкой пищей с нейтральной или слабокислой средой, которую не надо разжевывать (йогурт, тертое яблоко, яблочное пюре). Полученную смесь следует немедленно употребить после приготовления, ее нельзя хранить. Во время применения препарата необходимо употреблять достаточное количество жидкости, особенно это важно для больных с обезвоживанием. Дефицит жидкости может привести к запорам [11].

Мониторинг эффективности терапии

В настоящее время не существует доступных методов достоверной оценки эффективности лечения препаратами, содержащими панкреатические ферменты. Полагают, что в скором времени будет разработан доступный для общей клинической практики дыхательный тест. В настоящее время определение эффективности терапии осуществляется на основании клинической оценки динамики массы тела и состояния стула. Хотя клинические проявления часто не коррелируют со степенью тяжести ВНПЖ [20].

Противопоказания

Противопоказанием к назначению препаратов, содержащих панкреатические ферменты, является повышенная чувствительность к панкреатину, про-

изведенному из поджелудочных желез свиней, или к другим компонентам препарата.

Безопасность и побочные эффекты

Использование препаратов, содержащих панкреатические ферменты, учитывая, что они практически не обладают системным действием, считается безопасным, с немногочисленными побочными эффектами, частота которых сопоставима с плацебо [31]. Наиболее часто встречаемыми побочными эффектами терапии панкреатическими ферментами являются: головная боль (6 %), головокружение (6 %), боли в области живота (9 %) и метеоризм (www.micromedex.com). Одним из самых неблагоприятных эффектов терапии панкреатическими ферментами считают фиброзную колонопатию, которая была описана у больных с муковисцидозом, получавших более 24 000 МЕ липазы на 1 кг массы тела в сутки [19]. Побочные эффекты терапии препаратами, содержащими панкреатические ферменты, представлены в табл. 3.

Передозировка

Применение ферментов поджелудочной железы в высоких дозах может сопровождаться гиперурикозурией и гиперурикемией.

Факторы, снижающие эффективность терапии препаратами, содержащими панкреатические ферменты

Основными факторами, которые снижают эффективность дотационной терапии экзогенными панкреатическими ферментами, являются: недостаточная доза ферментных препаратов, высокая кислотность содержимого в просвете кишечника, синдром избыточного бактериального роста. Кислотность, уровень pH которой ниже 4, приводит к необратимой инактивации эндогенной и экзогенной (в препаратах без кишечнорастворимой оболочки) липазы поджелудочной железы, образованию солей желчных кислот и нарушению всасывания жиров. Необходимо отметить, что эффективность препаратов, имеющих кишечнорастворимую оболочку, достоверно выше при $\text{pH} > 5$ [13]. В связи с этим рекомендуется подбор индивидуальной дозы панкреатических ферментов, подавление секреции соляной кислоты в желудке ингибиторами протонной помпы или блокаторами H_2 -рецепторов гистамина [14].

Таблица 3. Частота побочных эффектов терапии препаратами, содержащими панкреатические ферменты, со стороны различных органов и систем

Органы и системы	Часто ($\geq 1/100$)	Иногда ($\geq 1/1000$)	Очень редко ($< 1/10\ 000$)
Пищеварительная система	Метеоризм, рвота, запор	Боль в животе, тошнота, диарея, изменение характера стула	
Мочеполовая система			У больных муковисцидозом возможно, особенно при применении панкреатина в высоких дозах, повышенное выделение мочевой кислоты с мочой, поэтому во избежание образования мочекислых конкрементов у таких больных необходимо контролировать ее содержание в моче
Иммунная система			Аллергические реакции, в том числе кожные высыпания, зуд, чиханье, слезотечение, бронхоспазм

Алгоритм терапевтических мероприятий при недостаточной эффективности лечения

При недостаточной эффективности лечения ВПЖ препаратами, содержащими панкреатические ферменты, рекомендуют последовательно: 1) привести в соответствие время приема препарата и пищи; 2) увеличить дозу панкреатических ферментов; 3) назначить лекарственные средства, подавляющие секрецию. Если вышеуказанные меры не приведут к повышению эффективности терапии, необходимо провести диагностические мероприятия, которые помогут установить причину резистентности стеатореи (в частности, лямблиоз кишечника, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, синдром слепой петли и другие) [20].

Таким образом, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы у детей представляет собой достаточно распространенное состояние, которое сопровождается не только непосредственное поражение поджелудочной железы, но и хронические заболевания желудка, кишечника и гепатобилиарной системы. Основным направлением лечения внешнесекреторной панкреатической недостаточности у детей является дотационная тера-

пия препаратами, содержащими панкреатические ферменты. Препаратами выбора из данной группы обоснованно считают препараты, экстракт поджелудочной железы в которых содержится в микро-таблетках или мини-микросферах с кишечнорастворимой оболочкой.

Список литературы

1. Губергриц Н.Б. *Этиология, патогенез, клиника и лечение экзокринной панкреатической недостаточности* // *Мистецтво лікування*. — 2003. — № 2.
2. Ильченко А.А. *Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы и ее коррекция* // *Русский медицинский журнал*. — 2013. — Т. 21, № 13. — С. 741-744.
3. Махов В.М., Соколова А.А. *Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы: клинические аспекты* // *Доктор.Ру*. — 2010. — Т. 56, № 5. — С. 45-49.
4. Минушкин О.Н. *Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы* // *Медицинский совет*. — 2011. — № 9-10. — С. 18-20.
5. Пархоменко Л.К., Ещенко А.В. *Панкреатическая недостаточность у детей* // *Современная педиатрия*. — 2010. — № 1(29). — С. 126-129.
6. Римарчук Г.В., Тюрина Т.К. *Особенности диагностики и терапевтической тактики при хронических панкреатитах у детей* // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2008. — Т. 53, № 3. — С. 61-67.

- ✓ Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы — это патологический синдром, который характеризуется абсолютным или относительным дефицитом ферментов, экскретируемых поджелудочной железой в просвет двенадцатиперстной кишки, и клинически проявляется признаками мальдигестии и мальабсорбции.
- ✓ Ведущими признаками нарушения пищеварения при ВПЖ являются панкреогенная форма мальдигестии и мальабсорбции, диспептический синдром и нарушение трофики.
- ✓ Лабораторно диагноз ВПЖ в условиях клинической практики подтверждается на основании данных о содержании нейтрального жира и эластазы-1 в кале.
- ✓ Основным методом лечения ВПЖ является дотационное назначение ферментных препаратов, экстракт поджелудочной железы в которых содержится в микро-таблетках или мини-микросферах с кишечнорастворимой оболочкой.
- ✓ Рекомендуемая начальная доза ферментов поджелудочной железы у детей составляет 500 единиц липазы на один грамм жиров в пище в сутки, максимальная суточная доза не должна превышать 10 000 единиц липазы на килограмм массы тела в сутки.
- ✓ Препараты, содержащие панкреатические ферменты, назначаются внутрь во время приема пищи, суточную дозу распределяют в соответствии с объемом принимаемой пищи.
- ✓ Пищу рекомендуется принимать часто и небольшими порциями. Ограничение жиров в диете у больных с ВПЖ не рекомендуется.

7. Хавкин А.И. Относительная экзокринная недостаточность поджелудочной железы у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2012. — Т. 11, № 3. — С. 108-111.
8. Щербаков П.Л. Ферментативные препараты в педиатрии // Вopr. совр. педиатрии. — 2003. — № 2 (1). — С. 78-80.
9. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency / R.C. Stern, J.D. Eisenberg, J.S. Wagener, R. Ahrens, M. Rock, G. doPico, D.M. Orenstein // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000 Aug. — 95(8). — 1932-8. — doi:10.1111/j.1572-0241.2000.02244.x.
10. Corey M., McLaughlin F.J., Williams M., Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto // *J. Clin. Epidemiol.* — 1988. — 41(6). — 583-91.
11. Croatian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency / Rustemović N., Krznarić Z., Bender D.V., Ostojić R., Cavka S.C., Milić S., Anić B., Ljubčić N., Mesarić J., Stimać D.; Croatian Society of Clinical Nutrition; Croatian Medical Association; Croatian Society for Quality Improvement in Health Care; Croatian Society of Gastroenterology; Croatian Society of Rheumatology // *Lijec Vjesn.* — 2012 May — Jun. — 134(5-6). — 141-7.
12. Domínguez-Muñoz J.E. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency // *J. Gastroenterol. Hepatol (N.Y.)*. — 2011 Jun. — 7(6). — 401-3. PMID:3151413.
13. Domínguez-Muñoz J.E. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011 Mar. — 26 Suppl. 2. — 12-6. — doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06600.x.
14. Domínguez-Muñoz J.E., Iglesias-García J., Iglesias-Rey M., Vilariño-Insua M. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts // *Gut.* — 2006 Jul. — 55(7). — 1056-7. — doi: 10.1136/gut.2006.094912.
15. Domínguez-Muñoz J.E., Iglesias-García J., Vilariño-Insua M., Iglesias-Rey M. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007 Apr. — 5(4). — 484-8.
16. Domínguez-Muñoz J.E., Iglesias-García J. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? // *JOP.* — 2010 Mar 5. — 11(2). — 158-62.
17. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study / J.E. Domínguez-Muñoz, J. Iglesias-García, M. Iglesias-Rey, A. Figueiras, M. Vilariño-Insua // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005 Apr 15. — 21(8). — 993-1000. — doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02390.x.
18. Ferrone M., Raimondo M., Scolapio J.S. Pancreatic enzyme pharmacotherapy // *Pharmacotherapy.* — 2007 Jun. — 27(6). — 910-20.
19. Fibrosing colonopathy associated with treatment with enteric-coated mesalazine pills / G. Prieto, B. Pérez-Moneo, M. Molina, E. Ramos, J. Sarria, J. Larrauri, J.A. Tovar // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2009 Oct. — 15(10). — 1452-3. — doi: 10.1002/ibd.20830.
20. Fieker A., Philpott J., Armand M. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: present and future // *Clin. Exp. Gastroenterol.* — 2011. — 4. — 55-73. — doi: 10.2147/CEG.S17634.
21. Hammer H.F. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnostic evaluation and replacement therapy with pancreatic enzymes // *Dig Dis.* — 2010. — 28(2). — 339-43. — doi: 10.1159/000319411.
22. Kalnins D., Wilschanski M. Maintenance of nutritional status in patients with cystic fibrosis: new and emerging therapies // *Drug Des. Devel. Ther.* — 2012. — 6. — 151-61. — doi: 10.2147/DDDT.S9258.
23. Keller J., Leyer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease // *Gut.* — 2005 Jul. — 54 Suppl. 6. — vi1-28. — doi: 10.1136/gut.2005.065946.
24. Kolodziejczyk M.K., Zgoda M.M. Eurand Minitabs — innowacyjna formuła aplikacji kompleksu enzymatycznego pankreatyny (Pangrol 10,000, 25,000) // *Polim. Med.* — 2010. — 40(2). — 21-8. — PMID: 20649086.
25. Krishnamurthy D.M., Rabiee A., Jagannath S.B., Andersen D.K. Delayed release pancrelipase for treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with chronic pancreatitis // *Ther. Clin. Risk Manag.* — 2009 Jun. — 5(3). — 507-20. — PMID: PMC2710383.
26. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations / J. Toouli, A.V. Biankin, M.R. Oliver, C.B. Pearce, J.S. Wilson, N.H. Wray; Australasian Pancreatic Club // *Med. J. Aust.* — 2010 Oct 18. — 193(8). — 461-7.
27. Maximal daily dose of pancreatic enzyme replacement therapy in infants with cystic fibrosis: A reconsideration / D. Borowitz, D. Gelfond, K. Maguiness, J.E. Heubi, B. Ramsey // *J. Cyst. Fibros.* — 2013 Jun 26. — pii: S1569-1993(13)00102-1. — doi: 10.1016/j.jcf.2013.05.011.
28. Mössner J., Keim V. Pancreatic enzyme therapy // *Dtsch Arztebl Int.* — 2010 Aug. — 108(34-35). — 578-82. — doi: 10.3238/arztebl.2011.0578.
29. Ng S.M., Francini A.J. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2012 Apr 18. — 4. — CD003424. — doi: 10.1002/14651858.CD003424.pub2.
30. Nicolo M., Stratton K.W., Rooney W., Boullata J. Pancreatic enzyme replacement therapy for enterally fed patients with cystic fibrosis // *Nutr. Clin. Pract.* — 2013 Aug. — 28(4). — 485-9. — doi: 10.1177/0884533613491786.
31. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial / D.C. Whitcomb, G.A. Lehman, G. Vasileva, E. Malecka-Panas, N. Gubergrits, Y. Shen, S. Sander-Struckmeier, S. Caras // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010 Oct. — 105(10). — 2276-86. — doi: 10.1038/ajg.2010.201.
32. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency / J.M. Löhr, F.M. Hummel, K.T. Pirlis, G. Steinkamp, A. Körner, F. Henniges // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009 Sep. — 21(9). — 1024-31. — doi: 10.1097/MEG.0b013e328328f414.
33. Siegmund E., Löhr J.M., Schuff-Werner P. Die diagnostische Validität nichtinvasiver Pankreasfunktionstests — Eine Metaanalyse // *Z. Gastroenterol.* — 2004 Oct. — 42(10). — 1117-28. — doi: 10.1055/s-2004-813604.

Получено 30.08.13 □

Абатуров О.Є., Герасименко О.М., Агафонова Е.А.,
Височина І.Л., Кривуша О.Л.
ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства
охорони здоров'я України»

ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНА НЕДОСТАТНІСТЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В ДІТЕЙ

Резюме. У статті наведено сучасні уявлення про зовнішньосекреторну панкреатичну недостатність у дітей. Показано, що основним напрямком лікування зовнішньосекреторної панкреатичної недостатності є дотаційна терапія препаратами, екстракт підшлункової залози в яких міститься у мікротаблетках або міні-мікросферах із кишковорозчинною оболонкою.

Abaturov A.Ye., Gerasimenko O.N., Agafonova Ye.A.,
Vysochina I.L., Krivusha Ye.L.
State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry
of Public Health of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY IN CHILDREN

Summary. The article deals with the current understanding of exocrine pancreatic insufficiency in children. It is shown that the main direction of treatment of exocrine pancreatic insufficiency is subsidized therapy with the drugs, extract of the pancreas in which contains in a microtablets or microspheres with enteric coating.