

Дифференцированный подход к заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, А. Е. Клочков², Г. М. Лукашевич², П. Г. Фоменко²

¹Многопрофильная клиника «Инто-Сана», Одесса, Украина

²Донецкий национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: панкреатическая секреция, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, заместительная терапия, ферментные препараты, дифференцированное применение

*У хорошего доктора лекарство не в аптечке,
а в его собственной голове*
В. О. Ключевский [4]

Ферментные препараты (ФП) распространены в практике гастроэнтеролога, терапевта, педиатра, хирурга, что связано с их разносторонним действием и широким кругом показаний к использованию. Эти препараты нередко употребляются больными и здоровыми людьми без назначения врача. Т. е., с одной стороны, врач и пациент имеют большой, неуклонно увеличивающийся выбор ФП, а с другой — огромный спектр ФП, использующихся нерационально и, следовательно, не реализующих свои возможности. Вероятно, наступило время сложить из ФП логичный puzzle (мозаику) и составить красивый пейзаж из соответствующих друг другу особенностей, возможностей этих средств и показаний к ним. Если это удастся, то и врачу, и больному останется лишь с удовлетворением любоваться этим пейзажем и поддерживать стабильность нередко хрупкой мозаики.

Начнем с теории. Основная функция пищеварительных ферментов — обеспечение гидролиза пищевых субстратов, продукты которого всасываются и обеспечивают энергетические и пластические потребности организма [3]. В таблицах 1 и 2 представлены основные пищеварительные ферменты и их функции.

Основным субстратом энтерокиназы являются дипептиды, трипсиноген, химотрипсиноген; продуктами гидролиза — аминокислоты, трипсин, химотрипсин. Субстратом для мальтазы, изомальтазы, суказы, лактазы являются дисахариды, а результатом гидролиза — моносахариды [3].

Развитие синдромов мальдигестии (нарушение пищеварения) и мальабсорбции (нарушение всасывания) может быть связано не только с уменьшением продукции различных пищеварительных, прежде всего панкреатических, ферментов, но и с их

Таблица 1

Основные пищеварительные ферменты (по П. Я. Григорьеву, Э. П. Яковенко, 2001 [1])

Область переваривания	Источник фермента	Фермент
Рот	Слюнная железа	Амилаза слюны
Желудок	Железы желудка	Пепсин
Двенадцатиперстная кишка (ДПК), тощая кишка	Поджелудочная железа (ПЖ)	Трипсин, химотрипсин; α-амилаза; липаза
ДПК, тощая кишка	Кишечная стенка	Энтерокиназа; мальтаза, изомальтаза, суказра, лактаза

Таблица 2

Пищеварительные ферменты ПЖ (по Г. Ф. Коротько, 2017 [3])

Фермент	Форма секреции	Действие
α-амилаза	Активная	Расщепление полисахаридов (крахмала, гликогена) до мальтозы и мальтотриозы
Липаза	Активная	Гидролиз триглицеридов с образованием моноглицеридов и жирных кислот

Фермент	Форма секреции	Действие
Трипсин	Профермент (трипсиноген), активируется энтерокиназой	Расщепляет протеины и полипептиды внутри молекулы белка, преимущественно в зоне аргинина и лизина
Химотрипсин	Профермент (химотрипсиноген), активируется трипсином	Расщепляет внутренние связи белка в зоне ароматических аминокислот, лейцина, глутамина, метионина
Эластаза	Прозластаза, 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

инактивацией, разведением их концентрации в просвете кишки, быстрым транзитом кишечного содержимого, нарушением смешивания ферментов с химусом. Кроме того, уменьшение продукции панкреатических ферментов может быть связано с нарушением

регуляции функции ПЖ, в частности со снижением продукции панкреозимина и секретина [11–13] (табл. 3).

В связи с этим внешнесекреторную недостаточность ПЖ делят на первичную и вторичную [8]. При первичной панкреатической недостаточности снижение внутриполостного пищеварения обусловлено заболеваниями самой ПЖ, которая продуцирует меньше ферментов (хронический панкреатит (ХП), резекция ПЖ, ее крупные кисты и опухоли, муковисцидоз). При вторичной панкреатической недостаточности ПЖ способна продуцировать и продуцирует достаточное количество пищеварительных ферментов, но их действие не реализуется в полной мере по вышеперечисленным причинам. Вторичную панкреатическую недостаточность делят на гепатогенную (хологенную), гастрогенную, энтерогенную и сосудистую [3].

При гепатогенной (хологенной) недостаточности активация липазы в просвете кишки снижена из-за малого количества желчных кислот или асинхронизма поступления желчи, панкреатических ферментов и химуса в ДПК (например, при гипомоторике желчного пузыря, при желчнокаменной болезни, после холецистэктомии, при холестатических заболеваниях печени). Нарушение эмульгирования жиров и активации панкреатической липазы в этих условиях приводит к стеаторее [3].

Гастрогенная панкреатическая недостаточность развивается при гипоацидных состояниях, после резекции желудка и формируется из-за недостаточной секретинной стимуляции ПЖ. Кроме того,

Таблица 3

Патофизиология синдромов мальдигестии и мальабсорбции при различных заболеваниях (по П. Я. Григорьеву, Э. П. Яковенко, 2001 [1])

Патофизиология	Болезни, синдромы
<i>Внутриполостное пищеварение</i>	
Снижение продукции панкреатических ферментов	ХП, рак ПЖ, муковисцидоз
Инактивация панкреатических ферментов в кишке	Гастронома, микробная контаминация тонкой кишки
Быстрый транзит кишечного содержимого; снижение концентрации ферментов в результате разведения	Постгастрорезекционный синдром, микробная контаминация тонкой кишки, постхолецистэктомический синдром, болезнь Менетрие
Нарушение смешивания ферментов с пищевым химусом	Дуодено- и гастростаз, интестинальная псевдообструкция, синдром раздраженного кишечника
Нарушение продукции холецистокинина	Стриктурные повреждения слизистой оболочки тонкой кишки
Дефицит желчных кислот в тонкой кишке	Билиарная обструкция и холестатические болезни печени, микробная контаминация тонкой кишки
<i>Пристеночное пищеварение</i>	
Дефицит дисахаридаз	Лактазная недостаточность (врожденная, приобретенная), болезнь Крона
Атрофия энтероцитов	Болезнь Крона, глютенная энтеропатия, саркоидоз, лимфома, энтерит
<i>Нарушение оттока лимфы из кишечника</i>	
Обструкция лимфатических протоков	Лимфома, туберкулез, карциноид, лимфангиоэктазия
<i>Сочетанные</i>	
Сахарный диабет, лямблиоз, гипертиреоз, амилоидоз, ВИЧ-инфекция	

недостаточная секреция желудка в течение некоторого времени компенсируется функциональным напряжением ПЖ, что постепенно приводит к ее истощению. Важно, что при низкой желудочной секреции ДПК и тощая кишка легко подвергаются микробной контаминации, которая, в свою очередь, нарушает всасывание, изменяет рН в просвете кишки. Эти факторы также препятствуют реализации действия панкреатических ферментов, даже если они продуцируются в нормальном количестве [3].

Энтерогенная панкреатическая недостаточность в основном связана с бактериальной контаминацией. Важно, что в развитии этой недостаточности имеет значение не только повреждение слизистой оболочки тонкой кишки патогенной и условно патогенной микрофлорой, но и эндотоксинами, выделяемыми этой микрофлорой. Эндотоксины повреждают клеточные мембраны, нарушают ионный

трансмембранный транспорт, вызывают фрагментацию нуклеиновых кислот, индуцируют образование продуктов свободнорадикального окисления, нарушают метаболизм холестерина, желчных кислот. Попадая в кровоток, эндотоксины негативно влияют на гепатоциты и панкреатциты, т. е. способствуют в перспективе присоединению к энтерогенной еще и гепатогенной и первичной панкреатической недостаточности. Энтерогенная недостаточность также развивается при заболеваниях, связанных с патологией слизистой оболочки тонкой кишки (целиакия, болезнь Крона и др.) [3].

Сосудистая панкреатическая недостаточность развивается при нарушениях микроциркуляции в органах брюшной полости, например при «брюшной жабе» [2].

Разобраться в этих вариантах мальдигестии и мальабсорбции помогут таблицы 4 и 5.

Таблица 4

Копрограмма при различных нарушениях пищеварения и всасывания (по Н. Г. Плетневой, В. И. Лещенко, 1998 [6])

Патологические процессы	Стеркобин	Билирубин	Реакция, рН	Мышечные волокна		Соединительная ткань	Нейтральный жир	Жирные кислоты	Соли жирных кислот (мыла)	Клетчатка		Крахмал		Элементы воспаления (эритроциты, лейкоциты, эпителий)		
				Неизмененные	Измененные					Перевариваемая	Неперевариваемая	Внутриклеточный	Внеклеточный			
Нормальное пищеварение	+	-	7,8-8,0	±	+	-	-	-	±	±	+	(или +++)	-	-	-	
Нарушение желудочной секреции (анацидное состояние, ахилия)	+	-	9,0-10,0	+++ (пласты)	+	+++ (пласты)	-	-	+	+++ (пласты)	++	+++	-	(или ±)	-	
Нарушение внешней секреции ПЖ	+	-	6,0-8,0	+	+++	+	+++	- (или +)	- (или +)	++	++	++	+++	+	-	
Нарушение желчеотделения (полная ахолия)	-	-	≈6,0	+	++	-	+	+++	-	++	++	++	++	+	-	
Нарушение пищеварения в тонкой кишке	+	- (или +)	≈7,5	±	++	-	- (или жировой детрит)	- (или жировой детрит)	+++	±	+	±	++	±	± (слизь)	
Нарушение пищеварения в толстой кишке: преобладание процессов брожения (преимущественное поражение илеоцекальной области)	+	-	5,0-6,0	±	+	-	-	+	(или ±)	+	(или ±)	+++	+	+++	± (или +++)	± (слизь)

Патологические процессы	Стеркобин	Билирубин	Реакция, pH	Мышечные волокна		Соединительная ткань	Нейтральный жир	Жирные кислоты	Соли жирных кислот (мыла)	Клетчатка		Крахмал		Элементы воспаления (эритроциты, лейкоциты, эпителий)
				Неизмененные	Измененные					Перевариваемая	Неперевариваемая	Внутриклеточный	Внеклеточный	
преобладание процессов гниения (преимущественное поражение ободочной кишки)	+	-	9,0-10,0	+	+	-	-	-	+	+++	+	+	+	-

Таблица 5

Дифференциально-диагностические признаки нарушений уровня ассимиляции пищевых веществ (по А. И. Парфенову, 2009 [5])

Симптомы, функциональные тесты, инструментальные методы	Уровень нарушения ассимиляции пищевых веществ			
	Полостное пищеварение	Мембранное пищеварение	Всасывание	Лимфатическая обструкция
Диарея	Может отсутствовать	Связана с пищевыми интолерантностями	Систематическая, обильная, чаще водянистая	Преобладает кашицеобразный частый стул
Полифекалия	+++	±	+++	+++
Стеаторея	+++	±	+++	+++
Пищевые интолерантности	-	+++	-	-
Качественные нарушения трофики	±	±	+++	±
Энтеральная экссудация белка, гипопропротеинемические отеки	-	-	++	+++ Часто резистентные к терапии
Остеопороз, боли в костях	-	-	+++	-
Снижение уровня железа сыворотки крови	-	-	++	-
Снижение содержания фолиевой кислоты	-	-	++	-
Снижение содержания витамина В ₁₂	-	-	++	-
Гипохолестеринемия	-	-	+++	+++
Тест с D-ксилозой	Норма	Норма	Снижен	Норма
Тест с ¹³¹ I-триолеином	+++	±	+++	+++
Водородный тест с лактозой	Норма	Повышен при гиполактазии	Повышен	Норма
Гистологическая картина слизистой оболочки тонкой кишки	Нормальная	Нормальная	Дистрофия или атрофия	Лимфостаз
Гистохимические исследования ферментов	Норма	Снижение синтеза ферментов	Снижение синтеза ферментов	Норма

Врачу следует знать, что ФП более эффективны при нарушениях внутриполостного пищеварения (при уменьшении продукции ферментов и при нарушении реализации их действия в просвете кишки), но менее эффективны при нарушениях пристеночного пищеварения, при сочетанных нарушениях пищеварения, а также при нарушениях оттока лимфы из кишечника. Если говорить о панкреатической

недостаточности, то ФП более эффективны при ее первичном варианте. При вторичной панкреатической недостаточности следует прежде всего влиять на причину, снижающую активность ферментов, и лишь затем сочетать это воздействие с назначением ФП [8].

Следует также четко представлять, что, назначая ФП, врач стремится не только уменьшить дигестивные проявления мальдигестии и мальабсорбции

(учащение стула, лиентерея, стеаторея, метеоризм, боли в животе), но и многочисленные проявления, обусловленные недостатком поступления пластических веществ, витаминов, электролитов (рис. 1, табл. 6).

Ко всем ФП применяются следующие требования [8]:

- нетоксичность;
- устойчивость к действию хлористоводородной кислоты и пепсина;
- хорошая переносимость больными;
- отсутствие существенных побочных эффектов;
- оптимальное действие при pH≈6,0;
- быстрое высвобождение ферментной активности в тонкой кишке при pH≈6,0 с сохранением этой активности не менее чем в течение 2 часов;
- высокая активность ферментов;
- соответствие состава заявленному на этикетке;
- высокая серийная однородность препарата;
- отсутствие неприятного запаха и вкуса.

Таблица 6

Клиническая характеристика нарушений всасывания (по А. И. Парфенову, 2009 [5])

Орган, система	Клинические симптомы	Причины
Желудочно-кишечный тракт	Снижение массы тела, диарея, полифекалия, обезвоживание	Нарушение всасывания пищевых веществ; секреция воды и ионов; влияние не всосавшихся желчных и жирных кислот на слизистую оболочку толстой кишки
	Снижение массы тела	Нарушение всасывания пищевых веществ
	Метеоризм	Микробный метаболизм не всосавшихся углеводов
	Боли в животе	Расширение и спазмы кишки, поражение висцеральной и париетальной брюшины
Гемопоз	Глоссит, стоматит, хейлит	Дефицит железа, рибофлавина, никотиновой кислоты
	Анемия микроцитарная	Дефицит железа, пиридоксина
	Анемия макроцитарная	Дефицит витамина B ₁₂ , фолиевой кислоты
Кровотечения	Кровотечения	Дефицит витамина К
	Опорно-двигательный аппарат	Остеопороз Остеоартроз Судороги
Желчевыводящие пути	Желчнокаменная болезнь	Нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот
Почки	Мочекаменная болезнь	Оксалатурия
Эндокринная система	Аменорея, импотенция, инфантилизм, вторичный гипопитуитаризм и аденолаговая недостаточность	Выраженные нарушения всасывания
	Вторичный гиперпаратиреозидизм	Длительный дефицит кальция и витамина D
Кожа, ногти, волосы	Геморрагии	Дефицит витамина К
	Гиперпигментация пеллагроидного типа	Дефицит никотиновой кислоты
	Фолликулярный гиперкератоз	Дефицит витамина А, цинка, эссенциальных жирных кислот
	Отеки	Дефицит белка
Зрение	Ломкость и исчерченность ногтей, выпадение волос	Дефицит кальция, железа
	Ксерофтальмия, «куриная» слепота	Дефицит витаминов А и B ₁
Нервная система	Периферическая нейропатия	Дефицит витаминов B ₁₂ и B ₁

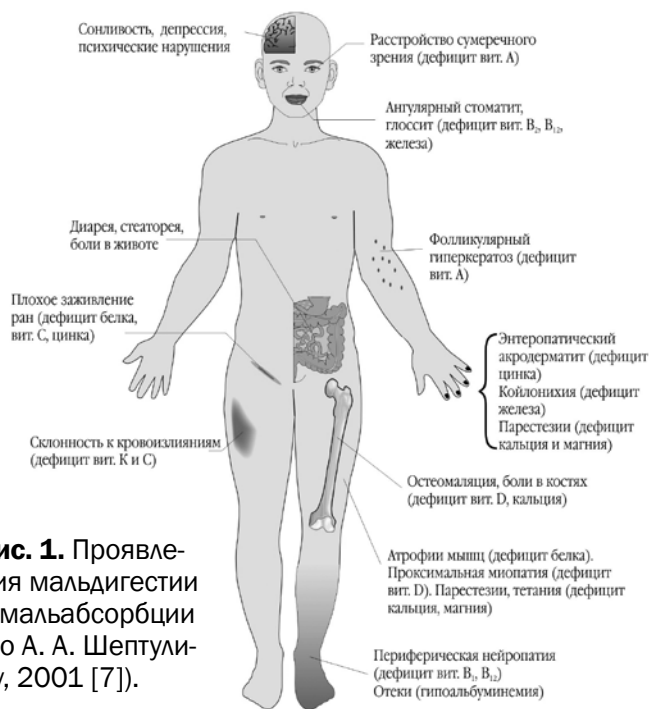


Рис. 1. Проявления мальдигестии и мальабсорбции (по А. А. Шептулину, 2001 [7]).

Учитывая разнообразие патогенетических механизмов и нозологических единиц, протекающих с синдромами мальдигестии и мальабсорбции, спектр показаний к назначению ФП довольно широк. Эти показания делятся на несколько групп [11].

I. Заболевания ПЖ:

- ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ;
- состояния после резекции ПЖ;
- большие кисты, опухоли ПЖ, приводящие к уменьшению объема функционально активной паренхимы;
- обструкция протоков ПЖ (например, опухолью);
- сахарный диабет;
- синдром Золлингера— Эллисона;
- муковисцидоз;
- генетически обусловленный изолированный ферментный дефицит;
- врожденная гипоплазия ПЖ (синдромы Швахмана, Иогансона— Близзарда) или ее атрофия (синдром Кларка — Хэдвилда).

II. Заболевания желудка:

- хронический гастрит с пониженной желудочной секрецией или ахилией;
- состояния после резекции желудка;
- демпинг-синдром.

III. Заболевания тонкой и толстой кишок:

- целиакия;
- воспалительные заболевания кишечника;
- синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (назначение ФП после деконтаминации).

IV. Заболевания печени и желчных путей:

- холестатические болезни печени (первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит);
- состояния после холецистэктомии;
- хронический холецистит с гипомоторной дисфункцией желчного пузыря.

V. Билиарные дисфункции:

- дисфункция желчного пузыря и (или) сфинктера Одди.

VI. Другие показания:

- состояния после облучения;
- ферментная недостаточность у пожилых людей («стареющие» органы пищеварения);
- переедание;
- однообразное питание;
- длительный постельный режим;
- подготовка к ультразвуковому исследованию и др.

По вышеперечисленным показаниям применяются следующие группы ФП [8].

I. Экстракты слизистой оболочки желудка, основным действующим веществом которых является пепсин (Абомин, Ацидин-пепсин, Пепсидил, Пепсин К).

II. Препараты панкреатина, основными ферментами которых являются липаза, амилаза, протеазы (Креон, Эрмиталь, Панкреазим, Креазим, Панкреатин 8000, Панзинорм и др.).

III. Комбинация панкреатина с дополнительными компонентами:

- с компонентами желчи, гемицеллюлазой (Фестал, Дигестал, Энзистал и др.);
- с диметиконом (Панкреофлэт);
- с симетиконом (Пепфиз, Энзимтал).

IV. Препараты на основе растительных (фунгальных) ферментов (Дигест 365, Энзимтал, Пепфиз, Ораза, Солизим и др.).

V. Препараты-комбинации панкреатина с растительными (фунгальными) ферментами:

- Комбицин (панкреатин + экстракт рисового грибка).

VI. Препараты на основе лактазы (Мамалак, Лактостоп, Лактраза, Тилактаза).

Среди отечественных ФП стоит обратить внимание на препараты компании Лекхим, которая единственная в Украине имеет соответствующий европейский сертификат надлежащей производственной практики (GMP) на производство препаратов, содержащих панкреатические ферменты.

Панкреатин 8000 (таблетки с гастрорезистентной оболочкой):

- липаза 8000 Ед Ph Eur;
- амилаза 5600 Ед Ph Eur;
- протеазы 370 Ед Ph Eur.

Панкреазим 10 000 (таблетки с гастрорезистентной оболочкой):

- липаза 10 000 Ед Ph Eur;
- амилаза 7500 Ед Ph Eur;
- протеазы 400 Ед Ph Eur.

Креазим 10 000 (капсулы с кишечнорастворимыми гранулами):

- липаза 10 000 Ед Ph Eur;
- амилаза 8000 Ед Ph Eur;
- протеазы 600 Ед Ph Eur.

Креазим 20 000 (капсулы с кишечнорастворимыми гранулами):

- липаза 20 000 Ед Ph Eur;
- амилаза 16 000 Ед Ph Eur;
- протеазы 1200 Ед Ph Eur.

За последние несколько лет производство препарата Креазим модернизировано:

- используется субстанция Нордмарк (Германия);
- улучшена спецификация — по основным тестам спецификации полностью соответствует «золотому стандарту»;
- изменена технология получения гастрорезистентных гранул;
- используется новый сференизатор для производства самих гранул;
- размер гранул: 1,5–1,7 мм.

Выбор препарата для заместительной терапии определяется следующими факторами [14].

1. Состав препарата.
2. Форма выпуска (минимикросферы, микросферы, микрогранулы; двухоболочечные — наличие у каждой минимикросферы, микрогранулы энтеросолюбильной гастрорезистентной оболочки и оболочки-контейнера, вмещающей частицы панкреатина).

3. Размер минимикросфер, микросфер, микро-таблеток — менее 2 мм.
4. Количество частиц панкреатина в капсуле (чем их больше, тем больше площадь соприкосновения химуса с панкреатином).
5. Уровень pH, состояние моторики ДПК.
6. Адекватность дозы и продолжительность приема.

Основой большинства ФП являются амилаза, протеазы, липаза животного происхождения, содержащиеся в панкреатине из ПЖ свиней. Липаза гидролизует нейтральный жир, амилаза расщепляет внеклеточные полисахариды (крахмал, гликоген), но не участвует в переваривании растительных оболочек. Протеазы, основным из которых является трипсин, расщепляют белки.

Активность ФП оценивают по активности липазы в стандартных международных единицах, принятых Международной федерацией фармацевтики, — Ед FIP (Federation International Pharmaceutical Unit), или в единицах Европейской Фармакопеи — Ед Ph Eur (Pharmacopoea of Europe). Причем эти единицы идентичны, и в них оценивают также активность протеаз и амилазы. Липазная активность 1 мг сухого панкреатина колеблется от 17 до 40 и выше Ед FIP [8].

Ниже приводим соотношения активности ферментов при оценке их в Ед FIP, Ед Ph Eur, Ед BP (British Pharmacopoea) и Ед USP (United States Pharmacopoea) [11]:

амилаза 1 Ед Ph Eur = 1 Ед FIP = 1 Ед BP = 4,15 Ед USP;

липаза 1 Ед Ph Eur = 1 Ед FIP = 1 Ед BP = 1 Ед USP;

протеазы 1 Ед Ph Eur = 1 Ед FIP = 1 Ед BP = 62,50 Ед USP.

Для обеспечения нормального процесса пищеварения необходимо создать в ДПК содержание ферментов, составляющее 10–20% от выделяющихся при максимальной стимуляции ПЖ у здоровых лиц. Соответствующая доза составляет 8–10 г панкреатина (100–150 тыс. Ед FIP липазы) в сутки. При абсолютной недостаточности ПЖ больному необходимо получать более 25 г панкреатина (400 тыс. Ед FIP липазы) в сутки, однако максимальная суточная доза не должна превышать 1–1,5 млн Ед FIP липазы [11].

При подборе препарата и его дозы для конкретного больного необходимо прежде всего оценить состояние внешней секреции ПЖ. Для этого проводят фекальный эластазный тест, дыхательные тесты (триглицеридный и др.).

Определяющим ферментом при подборе препарата для заместительной терапии является липаза. Это связано с тем, что при заболеваниях ПЖ раньше страдают продукция и секреция липазы, чем амилазы и протеазы; липаза быстрее и более выражено инактивируется при закислении ДПК из-за снижения продукции панкреатических бикарбонатов; гидролиз липазы при ее пассаже по кишке происходит раньше, чем амилазы и протеазы; при снижении pH в ДПК происходит преципитация желчных кислот, что усугубляет нарушение всасывания жира; экстрапанкреатические источники липазы (например, слюнная и желудочная)

не могут компенсировать снижения активности панкреатической липазы [11].

Кроме активности липазы выбор препарата для заместительной терапии зависит от следующих факторов.

I. Уровень продукции других ферментов (оценка функционального состояния ПЖ) — принцип компенсации.

II. Содержание протеаз (трипсин, химотрипсин ускоряют инактивацию липазы).

III. Вариант нарушения стула (большие дозы липазы крепят, желчегонные компоненты слабят).

IV. Уровень желудочной секреции:

- при низкой секреции показаны Ораза, Абомин, Ацидин-пепсин, Пепсидил, Пепсин К;
- при высокой секреции показаны препараты с кислотоустойчивой оболочкой (Креон, Креазим, Эрмиталь и др.), препараты, содержащие антацидные компоненты.

V. Выраженность метеоризма. При выраженном метеоризме следует назначать препараты, содержащие:

- симетикон, диметикон;
- целлюлазу, гемицеллюлазу;
- активированный уголь.

VI. Дисфункция желчного пузыря:

- при гипотонически-гипокинетической форме показаны препараты, содержащие желчные кислоты (Фестал).

Учитывая, что основное значение при подборе ФП имеет активность липазы в препарате, нужно помнить, что липаза — «нежный» фермент и необходимо позаботиться о сохранении ее активности в пищеварительном тракте. Основные факторы, снижающие активность липазы ФП при прохождении через желудок и тонкую кишку, показаны на рисунке 2.

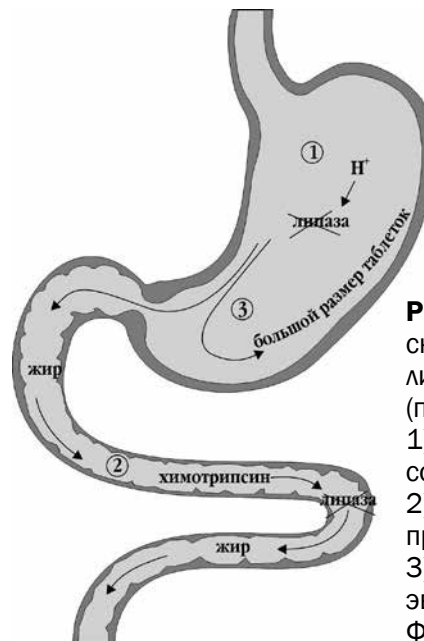


Рис. 2. Факторы, снижающие активность липазы ФП (по P. Lauer et al., 1993 [9]):
1) инактивация липазы соляной кислотой;
2) инактивация липазы протеазами;
3) асинхронизм эвакуации из желудка ФП и химуса.

Основной фактор инактивации ферментов — кислая среда желудка. Следует учитывать, что при pH=4,0–4,5 происходит инактивация панкреатических ферментов. Так, при прохождении «незащищенных» ферментов через кислую среду желудка теряется более 80% активности липазы, более половины

активности трипсина. Активність амилази страждає менше [3]. Більше значительную инактивацию липазы объясняют действием панкреатического и кишечного соков. Кроме того, активность липазы снижается при высоком содержании протеаз в препарате. Инактивация ферментов возможна не только в желудке, но и при снижении pH вследствие микробной контаминации тонкой кишки, при выраженном снижении продукции бикарбонатов ПЖ и закислении содержимого ДПК. В этой же ситуации происходит осаждение желчных кислот, оказывающих защитное действие в отношении липазы и трипсина. Преципитация солей желчных кислот приводит к нарушению эмульгации жиров, уменьшению мицелл желчных и жирных кислот со снижением их всасывания [3].

Способы сохранения активности ферментов, входящих в ФП, и прежде всего липазы [8]:

- кислотоустойчивая оболочка;
- параллельное назначение антисекреторных средств (ингибиторов протонной помпы);
- ферменты растительного и фунгального происхождения;
- увеличение соотношения липаза/протеаза;
- соотношение колипаза/липаза не менее 1;
- ингибирование химотрипсина.

Из всех вышеперечисленных возможностей защиты ферментов от инактивации наиболее эффективной является первая.

Чрезвычайно важна форма выпуска ФП для заместительной терапии. Необходимо, чтобы препарат был двухоболочечным (см. выше). При этом капсула, содержащая микросферы, микропланетки, гранулы, растворяется в кислой среде и высвобождает эти частицы уже в полости желудка. Этим обеспечивается хорошее смешивание с химусом уже в желудке. Принципиален малый размер частиц панкреатина (менее 2 мм — Креон, Креазим, Эрмиталь и др.), т. к. необходима их беспрепятственная эвакуация из желудка вместе с химусом. Доказано, что при диаметре частиц более 2,5 мм они задерживаются в желудке, т. е. развивается асинхронизм химуса и ФП [3]. Малый размер частиц панкреатина, кроме адекватного смешивания ФП с химусом, обеспечивает большую площадь соприкосновения ферментов с пищевым субстратом. Частицы должны иметь собственную кислотоустойчивую оболочку для сохранения активности ферментов в полости желудка. В то же время эта оболочка должна быть энтеросолюбивой, т. е. растворяться и освобождать ферменты при pH 5,5–6,0. Именно такой показатель pH характерен для дуоденального просвета, где ферменты и должны вступать в процесс пищеварения. Важным показателем является



Рис. 3. Алгоритм проведения заместительной ферментной терапии (по J.-M Lohr, 2010 [10]).

скорость освобождения ферментов из микросфер при дуоденальном pH. Таким образом обеспечивается физиологический путь прохождения ФП для заместительной терапии через желудок с высвобождением ферментов в ДПК, обеспечивающий их оптимальный КПД и эффективность действия.

На рисунке 3 представлен алгоритм заместительной ферментной терапии.

Дозы ФП, которые необходимо назначать при панкреатической недостаточности, определены в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ХП — 40–50 тысяч Ед FIP липазы на основной прием пищи и 20–25 тысяч Ед FIP липазы на промежуточный прием пищи [14].

Опираясь на основы заместительной ферментной терапии, изложенные выше, предлагаем пользоваться рекомендациями по дифференцированному подходу к выбору ФП (табл. 7).

Таблица 7

Оптимальный подход к выбору ФП

ХП
<ul style="list-style-type: none"> • При легкой панкреатической недостаточности — Панкреатин 8000, Панзинорм 10 000, 20 000, Панкреазим, Креазим 10 000, Креон 10 000, Эрмиталь 10 000 по 1–2 капсуле или таблетке на прием (3–4 раза в сутки). • При умеренной и тяжелой недостаточности — Креон 25 000, Креазим 20 000, Эрмиталь 25 000, 36 000 в соответствии с рекомендациями НаPanEu (40 000–50 000 Ед FIP с основным приемом пищи и половинная доза с промежуточным приемом пищи)

<p>Муковисцидоз и другие генетически детерминированные заболевания ПЖ, состояние после резекции ПЖ, большие кисты, диффузный стеатоз ПЖ</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Доза ФП определяется тяжестью клинических проявлений панкреатической недостаточности, степенью снижения показателей триглицеридного дыхательного теста, наличием или отсутствием стеатореи
<ul style="list-style-type: none"> • Креон 25 000, Креазим 20 000, Эрмиталь 36 000 	<p>Энтерит, целиакия, другие заболевания тонкой кишки, метеоризм</p>
<p>ХП в сочетании с эрозивно-язвенными изменениями слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, с гиперацидностью</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Панкреатин 8000, Панкреазим, Панзинорм 20 000 по 1–2 таблетке 3–4 раза в сутки. • Креон 10 000, 25 000, Креазим 10 000, 20 000, Панзинорм 10 000, Эрмиталь 10 000, 25 000, 36 000 — доза определяется в зависимости от уровня фекальной эластазы-1 (степени панкреатической недостаточности). • При выраженном метеоризме — препараты с диметиконом (Панкреофлэт), симетиконом (Пепфиз, Энзимтал), препараты с активированным углем (Энзимтал). • При микробной контаминации кишки — предварительная деконтаминация (Альфа Нормикс). • При целиакии — аглютенная диета + ФП
<ul style="list-style-type: none"> • Ферменты, защищенные от агрессии желудочного содержимого, — минимикросферические, микроаблетированные, гранулированные двухоболочечные, таблетированные (Креон 10 000, Креазим 10 000, Эрмиталь 10 000, Панзинорм 10 000, Панкреазим, Панкреатин 8000) в сочетании с антисекреторными средствами и прокинетиками (при дефиците бикарбонатов большие дозы ферментов). • Препараты, содержащие кислотоустойчивые (растительные или фунгальные) ферменты (Дигест 365, Солизим, Сомилаза), в сочетании с антисекреторными средствами и прокинетиками. • Препараты, содержащие антацидные компоненты (Пепфиз), в сочетании с прокинетиками 	<p>Нарушения пищеварения, связанные с синдромом избыточного бактериального роста, кишечным дисбиозом</p>
<p>Хронический гастрит с секреторной недостаточностью, постгастрорезекционные расстройства</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Деконтаминация (Альфа Нормикс), затем про-, пребиотики, затем Панкреатин 8000 по 1–2 таблетке 3–4 раза в сутки. • При выраженном метеоризме — препараты с диметиконом (Панкреофлэт), симетиконом (Пепфиз, Энзимтал), препараты с активированным углем (Энзимтал)
<ul style="list-style-type: none"> • Панкреатин 8000, Панкреазим по 1–2 таблетке 3–4 раза в сутки. • Минимикросферические, микроаблетированные, гранулированные ферменты — Креон 10 000, 25 000, Креазим 10 000, 20 000, Эрмиталь 10 000, 25 000, Панзинорм 10 000 (принимать, предварительно извлекая препарат из капсулы); доза зависит от показателей фекальной эластазы-1. • Препараты, содержащие желчные кислоты и желчегонные компоненты (Фестал, Энзистал). • Препараты, содержащие пепсин, протеолитические ферменты (Абомин, Пепсин К, Пепсидил). • При синдроме избыточного бактериального роста — предварительная деконтаминация (Альфа Нормикс) 	<p>Заболевания тонкой и толстой кишки, ПЖ с преобладанием диареи</p>
<p>Патология билиарной системы (гипомоторика желчного пузыря, гипертонус сфинктера Одди, его дисфункция после холецистэктомии), исключая билиарную гипертензию</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Панкреатин 8000, Панкреазим, Холензим по 1–2 таблетке 3–4 раза в сутки. • Креон 10 000, 25 000, Креазим 10 000, 20 000, Эрмиталь 10 000, 25 000 — доза определяется в зависимости от уровня фекальной эластазы-1 (степени панкреатической недостаточности). <p style="text-align: center;">+</p> <ul style="list-style-type: none"> • Деконтаминация (Альфа Нормикс), затем про-, пребиотики. • Препараты, содержащие симетикон (Пепфиз, Энзимтал)
<ul style="list-style-type: none"> • При билиарных дисфункциях, постхолецистэктомическом синдроме — Панкреатин 8000, Панкреазим, Панзинорм 20 000. • После холецистэктомии — длительный сочетанный прием урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). • При гипотонии желчного пузыря — препараты, содержащие желчегонные вещества, компоненты желчи (Фестал, Дигестал, Энзистал, Панкурмен, Холензим) 	<p>Заболевания тонкой и толстой кишки, ПЖ с преобладанием запора</p>
<p>Холестатические заболевания печени</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Панкреатин 8000, Панкреазим по 1–2 таблетке 3–4 раза в сутки в сочетании с Дуспаталином и Дуфалаком. • Препараты, содержащие целлюлазу, гемицеллюлазу (Фестал и др.). • Препараты, содержащие желчегонные и желчные кислоты (Фестал, Энзистал и др.). • Препараты, содержащие симетикон (Пепфиз, Энзимтал). • Препараты, содержащие антациды (Пепфиз). • При низкой желудочной секреции — Ораза
<ul style="list-style-type: none"> • Креон 10 000, 25 000, Креазим 10 000, 20 000, Панзинорм 10 000, Эрмиталь 10 000, 25 000, 36 000 в сочетании с УДХК. 	

Дисахаридазная (лактазная) недостаточность
<ul style="list-style-type: none"> • Препараты, содержащие лактазу (Мамалак, Дигест 365, Тилактаза, Лактраза)
Передавание
<ul style="list-style-type: none"> • Препараты, содержащие целлюлазу, гемицеллюлазу (Фестал и др.). • Препараты, содержащие желчегонные компоненты (Фестал, Энзистал, Холензим). • Панкреатин — таблетки с кишечнорастворимой оболочкой (липаза 1200 ЕД FIP, амилаза 1000 ЕД FIP, протеазы 80 ЕД FIP)
Ферментная недостаточность у пожилых людей — «стареющие» органы пищеварения (сосудистая панкреатическая недостаточность)
<ul style="list-style-type: none"> • Панкреатин 8000, Панкреазим, Панзинорм 10 000, 20 000. • Креон 10 000, 25 000, Креазим 10 000, 20 000, Эрмитель 10 000, 25 000, 36 000 в зависимости от показателей фекальной эластазы-1. • При сочетании панкреатической недостаточности с запорами — Лактулоза. • Препараты, содержащие желчегонные компоненты (Фестал, Энзистал и др.). • Препараты, содержащие целлюлазу, гемицеллюлазу (Фестал и др.). • Препараты, содержащие симетикон (Энзимтал, Пепфиз)
Сахарный диабет
<ul style="list-style-type: none"> • Креон 10 000, 25 000, Креазим 10 000, 20 000, Эрмитель 10 000, 25 000, 36 000 в зависимости от уровня фекальной эластазы-1 (степени панкреатической недостаточности). • При диабетической энтеро-, колопатии — деконтаминация (Альфа Нормикс)
Желчнокаменная болезнь
<ul style="list-style-type: none"> • При снижении показателей фекального эластазного теста (билиарный ХП) — Панкреатин 8000, Панкреазим по 1–2 таблетки, Креон 10 000, Креазим 10 000, Эрмитель 10 000, Панзинорм 10 000 3–4 раза в сутки
Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, дуоденостаз при панкреатической недостаточности
<ul style="list-style-type: none"> • Креон 10 000, 25 000, Креазим 10 000, 20 000, Эрмитель 10 000, 25 000, 36 000 в зависимости от уровня фекальной эластазы-1. + • Деконтаминация кишки (Альфа Нормикс), затем — про-, пребиотики. + • Гастрокинетики, Гавискон, при желчном рефлюксе — УДХК
Воспалительные заболевания толстой кишки
<ul style="list-style-type: none"> • Лечение основного заболевания. + • При снижении показателей фекального эластазного теста — Креон 10 000, 25 000, Креазим 10 000, 20 000, Эрмитель 10 000, 25 000,

<p>36 000, Панзинорм 10 000 в зависимости от уровня фекальной эластазы-1 (степени панкреатической недостаточности).</p> <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> • Деконтаминация — Альфа Нормикс
Подготовка к ультразвуковому исследованию
<ul style="list-style-type: none"> • Препараты, содержащие симетикон (Энзимтал), диметикон (Панкреофлэт). • Препараты, содержащие целлюлазу, гемицеллюлазу (Фестал и др.). • Препараты, содержащие активированный уголь (Энзимтал)
Длительный постельный режим (заболевания спинного мозга, нарушения мозгового кровообращения)
<ul style="list-style-type: none"> • Препараты, содержащие желчегонные компоненты и гемицеллюлазу (Фестал, Энзистал). • Для регуляции стула — Лактулоза

Как оценивать результаты заместительной терапии? Целесообразно использовать следующие критерии [14]:

- прекращение похудания или увеличение массы тела;
- уменьшение (исчезновение) послабления стула или его нормализация;
- уменьшение диспепсии;
- улучшение результатов копроскопии, дыхательных тестов и др.

Причины недостаточной эффективности заместительной терапии могут быть следующими [8]:

- неаккуратный прием препарата (не при каждом приеме пищи, не вначале еды);
- неправильный выбор препарата или его инактивация в желудке, ДПК;
- неправильный подбор/расчет необходимой ферментной активности.
- десинхронизация транзита препарата с химусом (при назначении таблетированного препарата);
- прием препарата с закончившимся сроком годности;
- некорректируемая ФП стеаторея (например, целиакия, лямблиоз).

Побочное действие ФП [8]:

1. Болезненные ощущения в ротовой полости.
2. Раздражение кожи в перианальной области.
3. Дискомфорт в животе, тошнота.
4. Иногда гиперурикозурия.
5. Панкреатин может образовывать комплексы с фолиевой кислотой, нарушая ее всасывание.
6. Фиброзирующая колопатия (при наличии эудрагита в оболочке препарата). Это осложнение возникает при длительном приеме очень больших доз ФП — более 50 000 ЕД FIP липазы на 1 кг массы тела в сутки, т. е. у больных муковисцидозом или после резекции ПЖ.
7. Аллергические реакции (чаще у медперсонала и у больных, имеющих родственников с экзокринной недостаточностью ПЖ).

Общие противопоказания к назначению ФП [8]:

- острый панкреатит до начала энтерального питания;
- выраженное обострение ХП;
- гиперчувствительность к компонентам препарата.

Острый панкреатит и выраженное обострение ХП как противопоказание к назначению ФП требует пояснений. В этих случаях возможно усугубление гиперферментемии, интоксикации и боли. Дело в том, что ферменты могут всасываться в тонкой кишке. У здорового человека возникшая кратковременная гиперферментемия устраняется усилением катаболизма ферментов, ренальным и экстраренальным выделением из организма. При панкреатитах эта саморегуляция нарушена. Кроме того, при мальабсорбции нутриенты, достигшие терминального отрезка подвздошной кишки, тормозят стимулированную секрецию ПЖ. При приеме мощных ФП эти тормозные влияния могут снизиться, т. е. и этот механизм подавления гиперферментемии будет устранен [3].

Противопоказания к назначению препаратов, содержащих [8]:

– *желчные кислоты* (Фестал, Энзистал и др.):

- тяжелые заболевания печени;
- билиарная гипертензия;
- дуоденогастральный рефлюкс;

- диарея;
- эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны.

– *никотинамид* (Энзимтал):

- эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны;
- тяжелые заболевания печени;
- подагра;
- осторожно при сахарном диабете.

– *активированный уголь* (Энзимтал):

- эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны.

Перспективой лечения нарушений пищеварения является генная инженерия. Проводятся эксперименты по внедрению в эпителий желчного пузыря аденовируса как носителя предварительно интегрированной в этот вирус человеческой панкреатической комплементарной ДНК-AdCMV.lip. В результате эпителий получает способность продуцировать человеческую липазу [11].

Перспективными также считают ФП в виде порошка, т. к. такая лекарственная форма способствует максимальному смешиванию ферментов с химусом с наибольшей площадью их соприкосновения. В эксперименте доказано, что прием ФП в виде порошка в сочетании с диетой, богатой жирами, эффективно повышает всасывание жира и уменьшает стеаторею [11].

Литература:

1. Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Рекомендации к назначению ферментных препаратов при синдроме нарушенного пищеварения и всасывания. *Леч. врач.* 2001. № 5–6. С. 48–50, 52.
2. Звенигородская Л. А. Атеросклероз и органы пищеварения. М.: Медпрактика-М, 2011. 312 с.
3. Коротько Г. Ф. Постпрандиальная секреция поджелудочной железы. Краснодар: ЭДВИ, 2017. 115 с.
4. Мудрые мысли о медицине и врачевании / Сост. Я. С. Циммерман. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 256 с.
5. Парфенов А. И. Энтерология. М.: Мед. информ. агентство, 2009. 880 с.
6. Плетнева Н. Г., Лещенко В. И. Диагностические возможности копрограммы. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 1998. № 6. С. 26–30.
7. Шептулин А. А. Синдром мальабсорбции: клиника, диагностика и лечение. *Consilium medicum.* 2001. № 6. С. 267–269.
8. Brennan G. T., Saif M. W. Pancreatic enzyme replacement therapy: a concise review. *JOP.* 2019. Vol. 20, No 5. P. 121–125.
9. Layer P., Groger G. Fate of pancreatic enzymes in the human intestinal lumen in health and pancreatic insufficiency. *Digestion.* 1993. Vol. 54, Suppl. 2. P. 10–14.
10. Löhr J.-M. Exocrine pancreatic insufficiency. Bremen: UNI-MED, 2010. 91 p.
11. The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery / Eds: H. G. Beger, A. L. Warshaw, R. H. Hruban [et al.]. Oxford: Willey Blackwell, 2018. 1173 p.
12. Pancreatitis: medical and surgical management / Eds: D. B. Adams [et al.]. Chichester: Wiley Blackwell, 2017. 326 p.
13. Pancreatology: a clinical casebook / Eds: T. B. Gardner, K. D. Smith. Cham (Switzerland): Springer International Publishing AG, 2017. 193 p.
14. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) / J. M. Lohr, E. Dominguez-Munoz, J. Rosendahl [et al.]. *UEG Journal.* 2017. Vol. 5, No 2. P. 1–47.

УДК 616.37-008.64-085.245-035
doi: 10.33149/vkr.2020.02.04

RU Дифференцированный подход к заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беяева¹, А. Е. Клочков²,
Г. М. Лукашевич², П. Г. Фоменко²

¹Многопрофильная клиника «Инто-Сана», Одесса, Украина
²Донецкий национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: панкреатическая секреция, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, заместительная терапия, ферментные препараты, дифференцированное применение

В статье представлен обзор современных представлений о показаниях, особенностях различных ферментных препаратов (ФП). Ко всем ФП применяются следующие требования: нетоксичность, устойчивость к действию хлористоводородной кислоты и пепсина, хорошая переносимость пациентами, отсутствие существенных побочных эффектов, оптимальное действие при pH≈6,0, быстрое высвобождение ферментной активности в тонкой кишке при pH≈6,0 с сохранением этой активности в течение не менее чем 2 часов, высокая активность ферментов, соответствие состава заявленному на этикетке, высокая серийная однородность препарата, отсутствие неприятного запаха и вкуса.

Учитывая разнообразие патогенетических механизмов и нозологических единиц, протекающих с синдромами мальдигестии и мальабсорбции, спектр показаний к назначению ФП довольно широк: болезни поджелудочной железы, печени, желчного пузыря, подготовка к инструментальным исследованиям и др.

Авторы представили современный алгоритм («шаги») ферментной терапии. Разработан дифференцированный подход к выбору ФП в зависимости от патологии, которой страдает пациент, состава препаратов, особенностей их действия. Обращено внимание на возможные причины недостаточной эффективности заместительной терапии, общие противопоказания к назначению ФП (острый панкреатит, выраженное обострение хронического панкреатита, гиперчувствительность к компонентам препарата) и к назначению их отдельных компонентов (желчных кислот, никотинамида, активированного угля). Указаны осложнения заместительной ферментной терапии: болезненные ощущения в ротовой полости, раздражение кожи в перианальной области, дискомфорт в животе, тошнота, фиброзирующая колопатия, аллергические реакции, иногда гиперурикозурия, также панкреатин может образовывать комплексы с фолиевой кислотой, нарушая ее всасывание.

УДК 616.37-008.64-085.245-035
doi: 10.33149/vkr.2020.02.04

UA Диференційований підхід до замісної терапії при зовнішньосекреторній недостаточності підшлункової залози

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беяева¹, О. Є. Клочков²,
Г. М. Лукашевич², П. Г. Фоменко²

¹Багатопрфільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна
²Донецький національний медичний університет, Україна

Ключові слова: панкреатична секреція, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, замісна терапія, ферментні препарати, диференційоване застосування

У статті представлений огляд сучасних уявлень про показання, особливості різних ферментних препаратів (ФП). До всіх ФП застосовують такі вимоги: нетоксичність, стійкість до дії хлористоводневої кислоти і пепсину, добра переносимість хворими, відсутність істотних побічних ефектів, оптимальна дія при pH≈6,0, швидке вивільнення ферментної активності у тонкій кишці при pH≈6,0 зі збереженням цієї активності протягом не менш ніж 2 годин, висока активність ферментів, відповідність складу, заявленому на етикетці, висока серійна однорідність препарату, відсутність неприємного запаху і смаку.

З огляду на різноманітність патогенетичних механізмів і нозологічних одиниць, що перебігають із синдромами мальдигестії та мальабсорбції, спектр показань до призначення ФП доволі широкий: хвороби підшлункової залози, печінки, жовчного міхура, підготовка до інструментальних досліджень та ін.

Автори представили сучасний алгоритм («кроки») ферментної терапії. Розроблено диференційований підхід до вибору ФП залежно від патології, на яку страждає пацієнт, складу препаратів, особливостей їхньої дії. Звернуто увагу на можливі причини недостатньої ефективності замісної терапії, загальні протипоказання до призначення ФП (гострий панкреатит, виражене загострення хронічного панкреатиту, гіперчутливість до компонентів препарату) та їхніх окремих компонентів (жовчних кислот, нікотинаміду, активованого вугілля). Указані ускладнення замісної ферментної терапії: болісні відчуття у ротовій порожнині, подразнення шкіри в періанальній області, дискомфорт у животі, нудота, фіброзуюча колопатія, алергічні реакції, іноді гіперурикозурія, також панкреатин може утворювати комплекси з фолієвою кислотою, порушуючи її всмоктування.

EN Differentiated approach to replacement therapy in exocrine pancreatic insufficiency**N. B. Gubergrits¹, N. V. Byelyayeva¹, A. Ye. Klochkov²,
G. M. Lukashevich², P. G. Fomenko²**¹Multifield Clinic Into-Sana, Odessa, Ukraine²Donetsk National Medical University, Ukraine**Key words:** pancreatic secretion, exocrine pancreatic insufficiency, replacement therapy, enzyme preparations, differentiated use

The article is an overview of current ideas about indications and features of various enzyme preparations (EP). The following requirements are applied for all EP: nontoxicity, resistance to hydrochloric acid and pepsin, good tolerance by patients, no significant side effects, optimal effect at pH \approx 6.0, rapid release of enzymatic activity in the small intestine at pH \approx 6.0, while maintaining this activity no less than 2 hours, high enzyme activity, compliance with the composition stated on the label, high serial homogeneity of the preparation, no unpleasant odor and taste.

Considering the variety of pathogenetic mechanisms and nosological units that occur with maldigestion and malabsorption syndromes, the spectrum of indications for EP is rather wide: pancreatic, liver, gall bladder diseases, preparation for instrumental studies, etc.

The authors present a modern algorithm ("steps") of enzyme therapy. A differentiated approach to the choice of EP is developed depending on the pathology that the patient suffers from, EP composition, and features of its action. Attention is drawn to the possible reasons for the lack of effectiveness of replacement therapy, general contraindications to the prescription of EP (acute pancreatitis, severe exacerbation of chronic pancreatitis, hypersensitivity to the drug components) and their individual components (bile acids, nicotinamide, activated charcoal). Complications of enzyme replacement therapy are indicated, namely: pain in the oral cavity; skin irritation in the perianal region; abdominal discomfort; nausea; fibrosing colopathy; allergic reactions; sometimes hyperuricosuria; pancreatin shaping complexes with folic acid, disrupting its absorption.