

7. Corey M., Gaskin K.J., Durie P. et al. Improved prognosis in patients with normal fat absorption. J. Pediatr. Gastroenterol. 3. 1984; (suppl.1): S99—S105.
8. Anguiano A., Oates R.D., Amos J.A. et al. Congenital bilateral absence of the vas deferens: a primary genital form of cystic fibrosis. J.A.M.A. 1992; 267: 1794—1797.
9. Osborne L.R., Lynch M., Middleton P.G. et al. Nasal epithelial ion transport and genetic analysis in infertile men with congenital absence of the vas deferens. Hum. Mol. Genet. 1993; 2: 1605—1609.
10. Oates R.D., Amos J.A. The genetic basis of congenital absence of the vas deferens and cystic fibrosis. J. Androl. 1994; 15: 1—8.
11. Chillon M., Casals T., Mercier B. et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. N. Engl. J. Med. 1995; 332: 1475—1480.
12. Mercier B., Verlingue C., Lissens W. et al. Is congenital bilateral absence of the vas deferens a primary form of cystic fibrosis? Analyses of the Cfr gene in 67 patients. Am. J. Hum. Genet. 1995; 56: 272—277.
13. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cfr>.
14. Corey M., Durie P., Moore D. et al. Familial concordance of pancreatic status in cystic fibrosis. J. Pediatr. 1989; 115: 274—277.
15. Kerem B., Buchanan J.A., Durie P. et al. DNA marker haplotype association with pancreatic sufficiency in cystic fibrosis. Am. J. Hum. Genet. 1989; 44: 827—834.
16. Ferrari M., Antonelli M., Bellini F. et al. Genetic differences in cystic fibrosis patients with and without pancreatic insufficiency. Hum. Genet. 1990; 84: 435—438.
17. Kerem E., Corey M., Kerem B. et al. The relationship between genotype and phenotype in cystic fibrosis: analysis of the most common mutation (DF508). N. Engl. J. Med. 1990; 323: 1517—1522.
18. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. Ibid. 1993; 329: 1308—1313.
19. Chiba-Falek O., Parad R.B., Kerem E., Kerem B. Variable levels of normal RNA in different fetal organs carrying a cystic fibrosis transmembrane conductance regulator splicing mutation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159: 1998—2002.
20. Chiba-Falek O., Kerem E., Shoshani T. et al. The molecular basis of disease variability among cystic fibrosis patients carrying the 3849+10 kb C→T mutation. Genomics 1998; 53: 276—283.
21. Veeze H.J., Halley D.J., Bijman J. et al. Determinants of mild clinical symptoms in cystic fibrosis patients. Residual chloride secretion measured in rectal biopsies in relation to the genotype. J. Clin. Invest. 1994; 93: 461—466.
22. Ho L.P., Samways J.M., Porteous D.J. et al. Correlation between nasal potential difference measurements, genotype and clinical condition in patients with cystic fibrosis. Eur. Respir. J. 1997; 10: 2018—2022.
23. Zielenski J., Corey M., Rozmahel R. et al. Detection of a cystic fibrosis modifier locus for meconium ileus on human chromosome 19q13. Nat. Genet. 1999; 22: 128—129.

Поступила 25.06.01

© RUDMANN M.A., 2001

УДК 615.361.37.03(091)

M.A. Rudmann

100 ЛЕТ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ; ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ ПРЕПАРАТА PANKREON® (ПАНКРЕОН®)

Отдел международного сотрудничества, Solvay Pharmaceuticals GmbH, Hannover, Germany

Группа фармацевтических компаний “Solvay” с гордостью отмечает 100-летний юбилей начала разработки и производства ферментных препаратов поджелудочной железы *Pankreon®* и *Creon®*.

Два химика *Franz Thomas* и *Wilhelm Weber* разработали технологию производства кислотоустойчивого препарата “панкреатин”. Их приоритет был закреплен патентом, действительным с 22 апреля 1900 г. Ученые работали в небольшой компании “*Chemische Fabrik Rhénania AG*” в Аахене (Германия), имевшей некоторый опыт в производстве панкреатина из поджелудочной железы свиней с 1897 г. Согласно описанию изобретения к патенту № 128419, первый кислотоустойчивый препарат фермента поджелудочной железы Панкреон® получили путем специальной обработки смеси панкреатина с танином.

Сегодня завод выпускает продукцию, экспортируемую в 70 стран мира, и работает в полном соответствии с международными стандартами производства (GMP), что удовлетворяет различные надзорные органы, например Управление по санитарному надзору за

качеством медикаментов и продуктов питания США (FDA).

Современные препараты ферментов поджелудочной железы должны удовлетворять требованиям качества, безопасности и экономической эффективности.

Производитель обязан обеспечить необходимое качество препаратов, т.е. отсутствие примесей, стабильность и достаточное содержание активного фермента (в соответствии с требованиями фармакопеи, применяемыми к большинству пищеварительных ферментов — липазы, амилазы и протеаз). Ферменты — это белковые соединения и их активность снижается под воздействием биологической среды. Поэтому во избежание снижения их активности при хранении в течение длительного времени или до конца срока годности панкреатин и другие препараты поджелудочной железы следует содержать в прохладном и сухом помещении.

Особые требования предъявляются к безопасности препаратов, поскольку их потребителями являются в основном новорожденные, дети и пожилые люди. Препараты ферментов поджелудочной железы счита-

ются нетоксичными и обладают слабым побочным действием (встречается у менее 1% больных). В отличие от других препаратов с оболочкой, содержащей эудрагит (ко-полимер метакриловой кислоты), при применении препаратов марки *Creon*[®] (Креон[®]) у больных не встречалось развития фиброзирующей колонопатии [6—8].

Компания "*Rhenania*" была основана в 1855 г. На начальном этапе ее существования основным продуктом производства была сода, которую получали по технологии Лебланка (*Leblanc*). Компания интенсивно развивалась до тех пор, пока в 1861 г. бельгиец *Ernest Solvay* [2] не изобрел технологию производства аммиачной соды, которая оказалась значительно более эффективной с точки зрения финансовых затрат. В 80-х годах компания "*Solvay*" поглотила ряд заводов в Германии. Многие заводы, не потерявшие самостоятельности, перешли с технологии Лебланка на технологию компании "*Solvay*".

Сложившаяся ситуация стала одной из причин, побудивших управляющего компанией "*Rhenania*" фармацевта *Robert Hasenclever* создать предприятие, производящее многоименную продукцию и заниматься выгодным фармацевтическим бизнесом.

В сентябре 1900 г. *Mathias Gockel*, практикующий гастроэнтеролог, представил результаты своих наблюдений за больными, получавшими Панкреон[®], на 72-й ассамблее Общества немецких научных исследователей и врачей. У 59% его пациентов (25 из 34), страдавших в основном от болезни желудка, лечение дало хорошие результаты, выразившиеся в существенном приросте массы тела (объективный показатель) [3].

Публикация этих результатов в "*Centralblatt für Srtowechsel & Verdauungskrankheiten*" (Журнал по заболеваниям обмена веществ и органов пищеварения), который вышел 1 октября 1900 г., имела широкий отклик среди его коллег. Компания "*Rhenania*" предоставила препарат Панкреон[®] врачам еще до того, как он появился в продаже.

В 1907 г. *Julius Bence* сообщил об эффективности применения Панкреона[®] у 2 больных диабетом, у которых наблюдались сильное истощение и жирный стул.

Редактор журнала "*Metabolic & Digestive Disease*" *Carl von Noorden*, который весьма скептически относился к новым лекарственным средствам, в 1908 г. подтвердил эффективность Панкреона[®]. Более того, по его заключению "эффективность препарата позволяет выявить вероятное заболевание поджелудочной железы" [4].

В 1909 г. *Sorensen* изучал влияние ионов водорода на активность ферментов и ввел в обиход так называемый показатель водородных ионов pH для описания наблюдаемого эффекта. С 1924 г. для оценки щелочности/кислотности раствора используют специальную шкалу (для кислоты pH составляет 0—7, для щелочи — 7—14).

Несмотря на то что уже существовали фармакопейные справочники (например Немецкая фармакопея с 1872 г.), препараты существенно отличались друг от друга по своему качеству, поскольку такого понятия,

как контроль качества, на производстве еще не существовало.

Ситуация стала меняться в 1930 г., когда *Rojahn* и *Muller* исследовали препараты на предмет содержания в них активного фермента поджелудочной железы. Они сделали анализ 11 различных препаратов и обнаружили, что не все из них содержат 3 фермента (липазу, амилазу, протеазу), другие препараты содержат их, но в небольших количествах. Панкреон[®] оказался самым лучшим препаратом, в котором содержание фермента оставалось самым высоким даже после обработки кислотой. И это несмотря на то, что в те времена Панкреон[®] выпускался в так называемой традиционной форме, т.е. в таблетках без оболочки. В 1941 г. *Heinz Buter* подтвердил полученные ранее результаты, подчеркнув, что из 11 проверенных препаратов Панкреон[®] при самом малом весе таблетки содержит наибольшее количество активных ферментов.

Окрыленное успехом Панкреона[®] руководство компании "*Rhenania*" решило переместить производство из Столберга близ Аахена на новый завод в Алтоне. В течение последующих лет компания получила несколько патентов на нововведения, позволяющие усовершенствовать технологию и производственный процесс.

Слившись с другими компаниями (в 1920 г. присоединилась "*Verein Chemischer Fabriken*" в Мангейме, в 1925 г. — "*Kunheim & Co*" в Берлине), "*Rhenania*" разрослась, и ее руководство переехало в Берлин.

Однако для дальнейшего развития предприятия такого партнерства было недостаточно. Вскоре были подписаны соответствующие соглашения и в 1928 г. образована новая компания — "*Kali-Chemie AG*" с офисом в административном здании Ренания-Кунхейм в Берлине. В конце 1935 г. фирма "*Krause-Medico GmbH*" в Мюнхене, производитель панкреас-дисперта, и "*Chemische Fabrik Gustrow AG*" слились с компанией "*Kali-Chemie*", что явилось важным шагом на пути укрепления позиций ноу-хау в области технологии и фармацевтическом секторе.

В марте 1945 г. "*Kali-Chemie AG*" пришлось переехать в *Sehnde* около Ганновера в связи с полным разрушением административного здания в Берлине.

В 1951 г. в распоряжении "*Kali-Chemie AG*" оказались новые административные здания и лаборатории непосредственно в Ганновере, а в 1960 г. — завод в *Neustadt* близ Ганновера. С 1966 г. компания имеет собственные помещения для исследований.

Компания "*Solvay*" также пострадала в годы Второй мировой войны и потеряла заводы и филиалы, оставшиеся после раздела страны в Восточной Германии. Для усиления своего присутствия в Германии и диверсификации деятельности в 1953 г. группа компаний Солвей приобретает контрольный пакет акций "*Kali-Chemie AG*".

В том же 1953 г. *Balzer* и *Werner* подтвердили высокое качество Панкреона[®] как одного из препаратов, наряду с *Combizym*[®] (Комбизим[®]) и *Festal*[®] (Фестал[®]), с помощью которых можно обеспечить поступление значительных количеств активных панкреатических ферментов в желудочно-кишечный тракт.

Сравнение различных продуктов, по крайней мере по содержанию активного фермента, стало более надежным с введением специальных международных единиц — *FIP* (*Federation Internationale Pharmaceutique*), т.е. стандартного метода измерения концентрации и активности ферментов.

Компания "*Kali-Chemie AG*" внимательно следила за нуждами потенциальных потребителей и систематически выпускала в продажу новые препараты: Панкреон® для детей — розовый порошок, содержащий панкреатин и вкусовые добавки (в 1960 г.), а также Панкреон® в гранулах (без оболочки), разработанный для того, чтобы заменить плохо смешивающиеся с химусом таблетки и решить проблемы задержки растворения некоторых таблетированных препаратов в оболочке.

Традиционно таблетки Панкреона® содержали значительный избыток ферментов для того, чтобы достаточное их количество смогло достичь тонкого кишечника, несмотря на действие кислого секрета. Недостатком в данном случае является то, что приходится принимать большие дозы ферментов.

Так называемая ацетоновая технология получения панкреатина (1900—1966) состоит в обезжиривании и дегидратации сырья ацетоном. При этом происходит значительная потеря активности фермента. Внедренная впоследствии технология лиофилизации (1967—1988) позволила свести потерю активности менее чем к 5%, однако проблема высокой загрязненности панкреатина бактериями осталась.

Усилия по совершенствованию качества выпускаемого фермента и стремление удовлетворить требованиям, например Фармакопеи США, вылились в разработку новой Т-технологии (1977—1999). Она заключается в противоточной экстракции ферментов дихлорметаном с последующей распылительной сушкой и позволяет не только получить высококачественный безволокнистый панкреатин без патогенных микроорганизмов, но и повысить активность липазы до более чем 50 000 ед. *FIP* в 1 г.

Достижения в области совершенствования технологии и тесное сотрудничество с медицинскими специалистами, ассоциациями больных и университетами вылились в результате в разработку нового поколения препаратов поджелудочной железы марки *Creon*® (Креон®), преемник Панкреона® с 1983 г.

На скотобойнях, имеющих соответствующий сертификат, после ветеринарной инспекции у здоровых свиней удаляют поджелудочную железу, хранят при температуре -20°C, а затем доставляют на завод, не допуская размораживания продукта. Поджелудочная железа свиней содержит примерно такое же количество фермента, как железа человека, и имеет достаточно большие размеры по сравнению с железой других животных, что делает этот продукт наиболее предпочтительным сырьевым материалом для производства ферментных препаратов.

Замороженные железы измельчают и выдерживают в растворе, содержащем воду, бикарбонат натрия и изопропиловый спирт. Для инициации гидролиза добавляют жидкую закваску, содержащую трипсин в

большой концентрации. Для стабилизации фермента используют гидроокись кальция. Гидролиз прекращают путем повышения концентрации изопропилового спирта. Продолжительность гидролиза регулируют температурой (снижением).

После гидролиза отделяют волокнистую часть, а оставшиеся в растворе ферменты осаждают путем дальнейшего повышения концентрации изопропилового спирта. При этом низкомолекулярные белки остаются в растворе. Затем следуют стадии разделения и промывки, после чего влажный панкреатин поступает в вакуумную сушилку, где из него удаляется влага. На выходе из сушилки влажность продукта составляет менее 3,5%.

Затем следуют экструзия, округление частиц, придание им сферической формы и покрытие их оболочкой, после чего готовые микросферы расфасовываются в твердые желатиновые капсулы различного размера или пакетики.

В настоящее время ведутся фармакоэкономические исследования. Эффективность Креона® была показана в многочисленных клинических исследованиях.

Заместительная терапия с применением ферментов поджелудочной железы показана для коррекции симптомов мальдигестии и мальабсорбции в связи с секреторной недостаточностью поджелудочной железы, развивающейся в результате различных заболеваний и состояний. Заместительная терапия играет крайне важную роль в лечении наследственных заболеваний, например муковисцидоза [9], различных форм панкреатита [10,11], а также при состояниях после хирургического вмешательства [12—14]. Эпидемиологические и клинические данные помогут выявить роль заместительной терапии при других заболеваниях, связанных с недостаточностью ферментов поджелудочной железы, например сахарном диабете [15,16].

Дозу фермента следует подбирать индивидуально в зависимости от тяжести заболевания или степени секреторной недостаточности, послеоперационной ситуации и исходя из состава принимаемой пищи.

В целом во время основных приемов пищи рекомендуемая доза составляет не менее 30 000 ед. липазы. Достаточность дозы можно определить по содержанию жира в стуле больного. Не следует производить расчет дозы только на основании клинических симптомов. Препараты ферментов поджелудочной железы надо принимать при каждом приеме пищи непосредственно во время еды либо за один раз через некоторое время после начала приема пищи, либо двумя—тремя порциями во время приема пищи, но не перед едой (за исключением маленьких детей) или после нее.

Препараты марки Креон® выпускаются в различных фармакологических формах и концентрациях для всех возрастных групп больных (например, Креон® для детей, содержащий 5000 ед. липазы, или стандартный препарат, содержащий 10 000 ед. липазы в соответствии с Европейской фармакопеей). С начала 90-х годов XX века компания начала выпуск концентрированных препаратов липазы по 20 000, 25 000 или 40 000 международных единиц. С их появлением удалось дос-

тичь значительного прогресса в лечении взрослых больных муковисцидозом или пациентов, перенесших панкреатэктомию. При этом повысилась степень соблюдения режима приема, поскольку высокое содержание фермента в лекарстве позволяет снизить количество принимаемых в день капсул [17—19].

Целью заместительной терапии является доставка достаточного количества активных ферментов в проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки. Эта цель достигается следующими путями.

Капсулированная форма

Преимущество капсулированных лекарственных форм над обычными, например таблетированными, установлено [20,21]. В настоящее время предпочтение при лечении перечисленных выше заболеваний отдают именно капсулированным препаратам, представляющим собой желатиновые капсулы, заполненные сотнями покрытых оболочкой микросфер или мини-микросфер фермента [22]. Размер капсулы Креона® 10 000 (появившегося на рынке в 1996 г.), содержащего мини-микросферы фермента, значительно (на 50%) меньше, чем размер оригинальной капсулы, что стало возможным благодаря внедрению нового технологического процесса (см. выше).

После освобождения из твердой желатиновой капсулы (капсула растворяется через 1—2 мин после контакта с жидкостями в организме) большое количество частиц, содержащих ферменты, равномерно распределяется по желудку. Благодаря этому обеспечивается хорошее смешивание фермента с химусом, что интенсифицирует пищеварительный процесс за счет большей площади контакта.

Размер микросфер

В нескольких работах была показана роль размера частиц для обеспечения их высокого количества в двенадцатиперстной кишке в фазе пищеварения. Для того чтобы фермент покинул желудок и прошел через привратник вместе с пищей, диаметр частиц должен быть $1,4 \pm 0,3$ мм [23].

Препараты, содержащие сферы меньшего диаметра (1,0—1,2 мм), примерно на 25% эффективнее препаратов, содержащих частицы большего диаметра (1,8—2,0 мм). Эти данные были подтверждены дополнительными исследованиями [26,27] и послужили основанием для разработки препаратов, содержащих мини-микросферы. Большая часть частиц в таких препаратах имеют в диаметре 1 мм, а вообще размер сфер в них колеблется от 0,7 до 1,6 мм, что в настоящее время считается оптимальным [28].

Защита от действия кислоты

Панкреатическая липаза крайне неустойчива в кислой среде и необратимо инактивируется при pH менее 4,0. В связи с этим для лечения большинства форм секреторной недостаточности поджелудочной железы предпочтительнее использовать препараты в оболочке

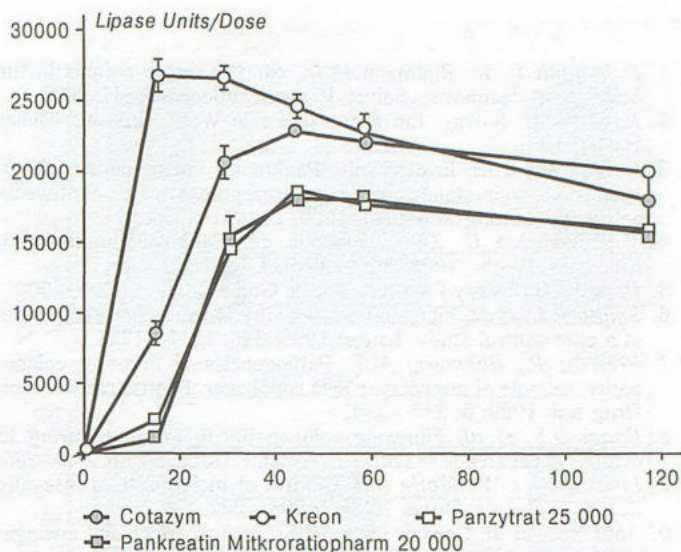


Рис. Сравнительная характеристика скорости высвобождения липазы из различных панкреатических препаратов (по Huwel и соавт. 1996 [33]).

[29,30]. Микросферы фермента в препаратах марки Креон® покрыты оболочкой из фталата гидроксиметилцеллюлозы (HP55), что обеспечивает 98% защиту от действия кислоты [31,32].

Параметры растворения

Для эффективных препаратов ферментов поджелудочной железы характерно быстрое высвобождение ферментов (более 80%) по достижении pH 5,5. Креон® обеспечивает постепенное высвобождение более 90% ферментов при pH 5,5 или выше через 45 мин, в чем превосходит другие аналогичные препараты [33]. Аналогичные результаты были получены в исследованиях *in vitro* с Креоном® 25 000 (рис.).

Препараты марки Креон® назначаются врачами чаще, чем их аналоги, и, следовательно, их действие является наиболее документированным.

Хотя с помощью современных препаратов удается эффективно контролировать симптомы у 90—95% больных с секреторной недостаточностью поджелудочной железы, продолжают работы по совершенствованию защитных свойств оболочки и подбору оптимального размера частиц, включая препараты панкреатина, растворимого в воде.

В случае пониженной чувствительности к препаратам на основе свиного панкреатина или при ее отсутствии, а также при лечении больных, возражающих против применения таких препаратов, например в силу религиозных соображений, можно использовать альтернативные препараты на основе желудочной липазы, а также ферментов, полученных методами биотехнологии из грибов и микроорганизмов.

Компания "Solvay" разрабатывает и предлагает надежные и высококачественные препараты и надеется таким образом удовлетворять медицинские нужды потребителей ее продукции в течение следующих нескольких столетий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kuhlmann H. In: Rudmann M.A., ed. The magic potions in the belly gland. Hannover: Solvay Pharmaceuticals GmbH; 2000.
2. Rapaille M. Solvay. Ein Mann und sein Werk. Brussels: Didier Hatier; 1991.
3. Gockel M. Über Erfolge mit 'Pankreon', einem neuen, gegen Magensaft widerstandsfähigen Pankreaspräparat. Cbl. Stoffwechsel- u. Verdauungskrankheit. 1900; 11: 251—256.
4. Von Noorden C. Zur Diagnostik der Pankreaserkrankungen. Klin.-ther. Wschr. 1908; 35: 929—934.
5. Peschke G. Solvay Pharmaceuticals GmbH (data on file), 2000.
6. Smyth R.L. et al. Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis: results of a case-control study. Lancet 1995; 346: 1247—1251.
7. Prescott P., Bakowski M.T. Pathogenesis of fibrosing colonopathy: the role of methacrylic acid copolymer. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 1999; 8: 377—384.
8. Bansi D.S. et al. Fibrosing colonopathy in an adult owing to overuse of pancreatic enzyme supplements. Gut 2000; 46: 283—285.
9. Littlewood J.M., Wolfe S.P. Control of malabsorption in cystic fibrosis. Paediatr. Drugs 2000; 3: 205—222.
10. Apte M.V. et al. Chronic pancreatitis: complications and management. J. Clin. Gastroenterol. 1999; 29: 225—240.
11. Mohan V. et al. Oral pancreatic enzyme therapy in the control of diabetes mellitus in tropical calculous pancreatitis. Int. J. Pancreatol. 1998; 24: 19—22.
12. Van Hoozen C.M. et al. Efficacy of enzyme supplementation after surgery for chronic pancreatitis. Pancreas 1997; 14: 174—180.
13. Neoptolemos J.P. et al. Treatment of pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic resection. Int. J. Pancreatol. 1999; 25: 171—180.
14. Bragelmann R. et al. The effect of pancreatic enzyme supplementation in patients with steatorrhoea after gastrectomy. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1999; 11: 231—237.
15. Kitagawa M. et al. Evaluating exocrine function tests for diagnosing chronic pancreatitis. Pancreas 1997; 15: 402—408.
16. Rathmann W. et al. Pancreatic exocrine insufficiency and type 2 diabetes are strongly associated. Diabetologia 1999; 42 (suppl.1A): 297.
17. George D.E. et al. Comparison of two pancreatic enzyme supplements in patients with cystic fibrosis. Adv. Ther. 1990; 7: 109—118.
18. Friesen C., Prestidge C. Comparison of a high-strength pancreatic enzyme preparation and a standard-strength preparation in cystic fibrosis. Ibid. 1995; 12: 236—244.
19. Braden B. et al. Monitoring pancreatin supplementation in cystic fibrosis patients with the ¹³C-Hiolein® breath test: evidence of normalized fat assimilation with high dose pancreatin therapy. Z. Gastroenterol. 1997; 35: 123—129.
20. Lankisch P.G. Conservative treatment of chronic pancreatitis. Digestion 1987; 37 (suppl.1): 47—55.
21. Vyas H. et al. A comparison of enteric coated microspheres with enteric coated tablet pancreatic enzyme preparations in cystic fibrosis: A controlled study. Eur. J. Pediatr. 1990; 149: 241—243.
22. Layer P., Holtmann G. Pancreatic enzymes in chronic pancreatitis. Int. J. Pancreatol. 1994; 15: 1—11.
23. Meyer J.H. et al. Human postprandial gastric emptying of 1—3 millimeter spheres. Gastroenterology 1988; 94: 1315—1325.
24. Kuhnelt P., Mundlos S., Adler G. Einfluss der Pelletgröße eines Pankreasenzympräparates auf die duodenale lipolytische Aktivität. Z. Gastroenterol. 1991; 29: 417—421.
25. Mundlos S., Kuhnelt P., Adler G. Monitoring enzyme replacement treatment in exocrine pancreatic insufficiency using the cholesteryl octanoate breath test. Gut 1991; 31: 1324—1328.
26. Layer P. et al. Enzyme pellet size and luminal nutrient digestion in pancreatic insufficiency. Digestion 1992; 52: 100.
27. Norregard P. et al. Gastric emptying of pancreatin granules and dietary lipids in pancreatic insufficiency. Aliment. Pharmacol. Ther. 1996; 10: 427—432.
28. Lippold B.C. What is the ideal size for enteric-coated pancreatic preparations? Drugs made in Germany 1998; 41: 52—56.
29. Beverley D.W. et al. Comparison of four different pancreatic extracts in cystic fibrosis. Arch. Dis. Child. 1987; 62: 564—568.
30. Stead R.J. et al. Treatment of steatorrhoea in cystic fibrosis: A comparison of enteric coated microspheres of pancreatin versus non-enteric coated pancreatin and adjuvant cimetidine. Aliment. Pharmacol. Ther. 1988; 2: 471—482.
31. Whitehead A.M. Study to compare the enzyme activity, acid resistance and dissolution characteristics of currently available pancreatic enzyme preparations. Pharm. Weekbl. (Sci.) 1988; 10: 12—16.
32. Atkinson S.N. A comparative study of enzyme activity, acid resistance and dissolution characteristics of four enteric coated microsphere preparations of pancreatin. Eur. J. Clin. Res. 1991; 1: 37—45.
33. Huwel S., Behrens R., Spener F. Pankreasenzyme: Präparate im Vergleich. Pharm. Ztg. 1996; 37: 33—42.

Поступила 25.06.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК [616.24-003.4-004]-07

Е.А.Зорина, Н.Ю.Каширская, Н.И.Капранов, И.А.Осипова СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ МУКОВИСЦИДОЗА

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Муковисцидоз (МВ) — самое распространенное тяжелое моногенное наследственное заболевание человека, патофизиологически характеризующееся нарушением ионного транспорта в эпителии экзокринных желез. Причиной этих нарушений являются мутации гена МВ, ответственного за изменение структуры и функции трансмембранного регуляторного белка МВ (МВТР), последний в норме локализуется в апикальном участке плазмолеммы эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки экзокринных желез

(поджелудочной железы, кишечника, бронхолегочной системы, урогенитального тракта) и регулирует электролитный транспорт [1].

В 1938 г. американским патологоанатомом Д.Андерсон МВ был выделен как самостоятельная нозологическая единица; ею впервые была описана клиническая и патолого-анатомическая картина этого заболевания. Но лишь спустя 15 лет, в 1953 г., ди Сант-Агнесе открыл один из основных диагностических признаков МВ — повышенное содержание (в 2—5 раз) электро-