

## В помощь врачу

**С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина**

Российский государственный медицинский университет, Москва

# Принципы диагностики и лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы у детей

### Контактная информация:

Бельмер Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней № 2 Российского государственного медицинского университета

Адрес: 119513, Москва, Ленинский проспект, д. 117, тел.: (495) 936-94-74

Статья поступила: 29.01.2009 г., принята к печати: 01.04.2009 г.

Экзокринная панкреатическая недостаточность относительно часто встречается в практической деятельности врача как терапевта, так и педиатра. Выделяют первичную и вторичную, врожденную и приобретенную, абсолютную и относительную панкреатическую недостаточность. Причинами первичной панкреатической недостаточности являются агенезия поджелудочной железы или ее гипоплазия, муковисцидоз, синдром Швахмана–Даймонда. Вторичная экзокринная панкреатическая недостаточность может быть обусловлена резекцией поджелудочной железы, панкреатитом, а также патологией слизистой оболочки тонкой кишки, нарушением активации трипсина при недостаточности энтерокиназы, инактивацией ферментов кислым дуоденальным содержимым при желудочной гиперсекреции и др. Экзокринная панкреатическая недостаточность имеет вполне определенные клинические проявления и может быть относительно легко диагностирована доступными лабораторными методами (копрограмма, определение эластазы 1 в стуле). Пути ее коррекции во многом определяются причинами возникновения, однако неотъемлемым компонентом лечения является применение современных высокоактивных препаратов панкреатических ферментов.

**Ключевые слова:** дети, панкреатическая недостаточность, целиакия, препараты панкреатических ферментов.

114

Экзокринная панкреатическая недостаточность относительно часто встречается в практической деятельности педиатров. Ее можно классифицировать как первичную и вторичную, в зависимости от причины развития — как врожденную и приобретенную, а также как абсолютную и относительную, в зависимости от степени сохранности секреторного аппарата поджелудочной железы. Причи-

нами первичной панкреатической недостаточности являются агенезия поджелудочной железы или ее гипоплазия, муковисцидоз, синдром Швахмана–Даймонда (Shwachman–Diamond syndrome), синдром Иохансона–Близара (Johanson–Blizzard syndrome), изолированная недостаточность липазы (синдром Шелдона–Рея, Sheldon–Rey syndrome), изолированная недостаточ-

**S.V. Bel'mer, T.V. Gasilina**

Russian State Medical University, Moscow

## Diagnosics and treatment of excretory deficiency of pancreas in children

Excretory pancreatic insufficiency is relatively frequent pathology in pediatric and therapeutic practice. It can be divided to primary and secondary, inborn and acquired, absolute and relative one. The causes of primary pancreatic insufficiency are agenesis or hypoplasia of pancreas, cystic fibrosis, Shwachman–Diamond syndrome. Secondary excretory pancreatic insufficiency can be caused by resection of pancreas, pancreatitis, pathology of mucous tunic of small intestine, abnormality of antitrypsin activation with enterokinase deficiency, inactivation of enzymes by acid of duodenal contents in the presence of gastric hyper secretion and others. Excretory pancreatic deficiency has determined clinical signs and can be relatively easily diagnosed by simple laboratory methods: coprogramm and detection of elastase 1 in stool. The ways of its correction are determined by causes of disease, but modern high-active pancreatic enzymes medications must be necessary component of treatment in all cases.

**Key words:** children, pancreatic insufficiency, celiac disease, pancreatic enzymes medications.

ность амилазы, изолированная недостаточность трипсина. Перечисленные состояния практически всегда предполагают врожденный и абсолютный характер повреждения. Вторичная экзокринная панкреатическая недостаточность может быть обусловлена резекцией поджелудочной железы, панкреатитом, а также многими другими причинами, в т.ч. снижением продукции холецистокинина при патологии слизистой оболочки тонкой кишки, нарушением активации трипсина при недостаточности энтерокиназы, инактивацией ферментов кислым дуоденальным содержимым при желудочной гиперсекреции (в т.ч. при гастриноме), снижением функции поджелудочной железы при нутритивной недостаточности любого происхождения. В части перечисленных случаев панкреатическая недостаточность является врожденной, в других — приобретенной, в одних — абсолютной, в других — относительной.

Среди причин первичной врожденной и абсолютной недостаточности поджелудочной железы на первом месте стоит муковисцидоз — частое моногенное заболевание с полисистемным поражением, вызванное мутацией гена «трансмембранного регулятора муковисцидоза», характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных систем организма, имеющее тяжелое течение и прогноз и наследующееся по аутосомно-рецессивному типу. При муковисцидозе во всех экзокринных железах нарушена секреция хлоридных ионов и вторично снижен общий объем секреции. Это обуславливает высокую вязкость всех секретов. Частота муковисцидоза в России по данным Медико-генетического научного центра составляет 1:12 000 новорожденных [1]. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы во многом определяет прогноз заболевания. Определяющее значение в диагностике муковисцидоза имеет определение концентрации хлоридов пота, повышенное при данном заболевании, а также генетическое исследование по выявлению мутации гена. Обязательным компонентом терапии муковисцидоза является заместительная терапия высокоактивными микросферическими препаратами панкреатических ферментов. Адекватность этой терапии в значительной мере определяет качество и продолжительность жизни пациентов.

Синдром Швахмана–Даймонда, описанный в 1964 г., является другой причиной врожденной панкреатической недостаточности. В данном случае она обусловлена гипоплазией поджелудочной железы. Другими составляющими синдрома являются нарушение функции костного мозга с нейтропенией (возможно, в сочетании с анемией, тромбоцитопенией), а также низкий рост и костные аномалии. Клинические проявления и степень выраженности каждого компонента синдрома Швахмана–Даймонда чрезвычайно многообразны, что существенно затрудняет диагностику. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу с локализацией генетического дефекта в локусе 7q11 [2]. При выраженной экзокринной недостаточности поджелудочной железы также показана заместительная терапия.

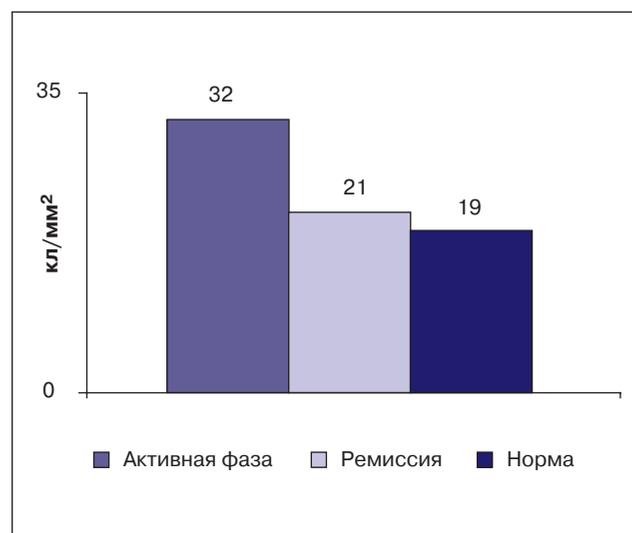
Значительно реже встречается врожденная липазная недостаточность, которая проявляется нарушением только липолитической функции и при своевременной и адекватной заместительной терапии имеет благоприятный прогноз. Еще реже встречается синдром Иохансона–Близара, тяжелое наследственное заболевание с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, двусторонней глухотой, зубными мальформациями, возможной аплазией кожи, крыльев носа и другими врожденными нарушениями строения органов и систем [3]. В основе лечения

перечисленных заболеваний также лежит назначение высокоактивных препаратов панкреатических ферментов. Описаны также случаи врожденной изолированной недостаточности амилазы, которая проявляется диареей с амилореей, а также изолированная недостаточность трипсина, проявляющаяся диареей с креатореей, гипопроотеинемией и гипопроотеинемическим отеками. Экзокринная панкреатическая недостаточность при хроническом панкреатите, первичная приобретенная и абсолютная по сути своей, у детей встречается относительно редко. В то же время, вторичная панкреатическая недостаточность может наблюдаться при поражении тонкой кишки, пищевой аллергии, а также при нарушениях моторики кишечника (в том числе функциональных) и при дисбактериозе кишечника любого происхождения. Все эти клинические ситуации могут потребовать назначения препаратов панкреатических ферментов, хотя и в меньших дозах и более короткими курсами, чем при недостаточности поджелудочной железы врожденного характера.

Примером вторичной панкреатической недостаточности может быть поражение поджелудочной железы при целиакии — наследственном заболевании, характеризующемся непереносимостью злакового белка глютена и развитием на фоне его употребления атрофии слизистой оболочки тонкой кишки и нарушением процессов кишечного всасывания. По нашим данным при целиакии в активной стадии заболевания повышенная экскреция триглицеридов с калом, как проявление липазной недостаточности, наблюдалась у 18% детей, а в стадии ремиссии — у 52%.

Причины этого феномена многообразны. Как известно, атрофия слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии носит гиперрегенераторный характер, что проявляется значительным повышением митотической активности энтероцитов в криптах и, как следствие, увеличением числа энтероэндокринных клеток. Нашими исследованиями было показано повышение числа соматостатин-продуцирующих D-клеток в слизистой оболочке тонкой кишки у детей в активную стадию целиакии и нормализация их числа в стадию ремиссии (рис. 1). Гиперплазия D-клеток сопровождается повышением их активности, повышением продукции соматостатина, который снижает функцию I-клеток, продуцирующих холецистокинин, и S-клеток,

**Рис. 1.** Число соматостатин-продуцирующих клеток в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки при целиакии (иммуноморфологическое исследование ПАП-методом)



продуцирующих секретин. Нормальные результаты секретинового и холецистокининового тестов говорят о том, что снижение панкреатической функции в активную стадию целиакии связано именно с нарушением паракринной регуляции ее функции, но не с непосредственным поражением ацинарных клеток поджелудочной железы [4].

Другой механизм повреждения поджелудочной железы при целиакии связан с нарушением ее трофики и последующим формированием хронического панкреатита. В первую очередь, этому способствует снижение нутритивного статуса пациента, обусловленное нарушением кишечного всасывания. Известно, что важными трофическими факторами для ткани поджелудочной железы являются гастрин и холецистокинин. Нами было показано, что уровень гастрина в крови под влиянием гиперпродукции соматостатина снижается в активную стадию целиакии (рис. 2) без уменьшения числа гастрин-продуцирующих G-клеток, что в сочетании со снижением продукции холецистокинина может привести к трофическим нарушениям. Тяжелая гипотрофия, независимо от причины, приводит к нарушению функции всех пищеварительных желез, что резко снижает толерантность этих пациентов к пище.

Таким образом, развитие атрофии слизистой оболочки тонкой кишки в активную стадию целиакии приводит не только к мальабсорбции, но также и к вторичному нарушению экзокринной функции поджелудочной железы. Вторичное нарушение переваривания способствует неблагоприятному в тонкой кишке, усугубляет мальабсорбцию и снижение нутритивного статуса пациента. Поражения тонкой кишки и поджелудочной железы при целиакии являются не просто связанными, но поддерживающими друг друга процессами. Все это определяет необходимость заместительной терапии высокоактивными препаратами панкреатических ферментов у больных с этим заболеванием.

Пищевая аллергия также нередко сопровождается поражением поджелудочной железы. По нашим данным частота экзокринной панкреатической недостаточности различной степени выраженности составляет около 60%,

причем этот показатель нарастает с возрастом больного или, по существу, с длительностью заболевания. У детей с пищевой аллергией постепенно формируется хронический панкреатит, который может сопровождаться экзокринной панкреатической недостаточностью, нарушением процессов переваривания и расстройствами стула. Это, в свою очередь, способствует развитию аллергии в связи с увеличением поступления непереваренных аллергенов в организм. Таким образом, при лечении пищевой аллергии следует учитывать состояние поджелудочной железы. Комплексная терапия пищевой аллергии включает назначение препаратов панкреатических ферментов. С одной стороны, они нормализуют процессы пищеварения, уменьшают поступление в организм аллергенов из кишечника, снижая выраженность аллергического процесса. С другой стороны, они снижают нагрузку на поджелудочную железу, способствуя восстановительным процессам в ней.

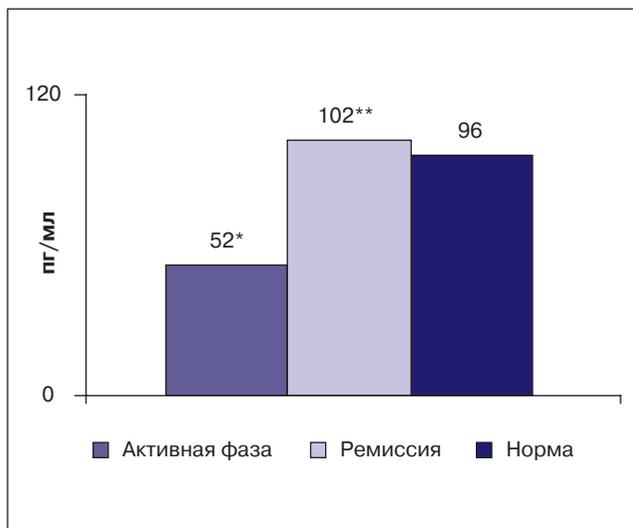
Выраженная недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы с выпадением преимущественно липазной активности проявляется частым, иногда обильным, стулом с характерным жирным блеском и своеобразным запахом. В то же время умеренная или незначительная панкреатическая недостаточность может сопровождать многие гастроэнтерологические заболевания, например, целиакию, и часто выявляется лишь при проведении специального обследования.

Наиболее доступным методом диагностики экзокринной панкреатической недостаточности является копрологическое исследование, при котором выявляется повышение количества нейтрального жира, соединительной ткани, мышечных волокон и/или крахмала. Более точную количественную оценку липолитических процессов в кишечнике дает липидограмма кала с определением количества триглицеридов методом тонкослойной хроматографии.

«Золотым стандартом» оценки экзокринной функции поджелудочной железы считается секретин-холецистокининовый тест. Он, несмотря на точность, неприменим в повседневной практике в связи с высокой стоимостью и техническими сложностями его выполнения. В качестве альтернативы этому тесту в последние годы в клиническую практику прочно вошло определение активности эластазы 1 в кале. Фермент эластаза 1, продуцируемый поджелудочной железой, не денатурируется в кишечнике и его активность в кале объективно отражает уровень экзокринной функции органа. Будучи строго органоспецифическим, его определение исключает возможность ошибки, связанной с функцией кишечных ферментов. Более того, в отличие от косвенных тестов (копрограммы, липидограммы) оценку активности эластазы 1 можно проводить, не расширяя диеты пациента и не отменяя препараты заместительной терапии.

Определение эластазы 1 рекомендуется во всех случаях, когда предполагается экзокринная недостаточность поджелудочной железы. С появлением доступного и высокоточного теста для оценки панкреатической секреции стало возможным реально ставить диагноз изолированной липазной недостаточности, который до недавнего времени был диагнозом исключения. Нормальный уровень активности эластазы 1 в стуле наряду с выраженной стеатореей за счет нейтрального жира однозначно указывает на изолированную липазную недостаточность. Определение активности эластазы 1 у больных с тяжелой панкреатической недостаточностью позволяет, не отменяя ферментотерапию, контролировать состояние поджелудочной железы. Тест на эластазу 1 в стуле не исключает использование других методов исследования экзокринной панкреатичес-

**Рис. 2.** Уровень иммунореактивного гастрина в крови при целиакии



Примечание.

\*  $p < 0,05$  — статистически значимое отличие по сравнению с показателем контрольной группы;

\*\* — по сравнению с показателем в активной фазе заболевания.

кой функции, а напротив, дополняет их. Так, только непря-  
мые методы (копрограмма или липидограмма кала) поз-  
воляют оценить адекватность заместительной терапии,  
подобрать дозу препарата. Общая схема исследования  
функции поджелудочной железы и назначения препара-  
тов панкреатических ферментов в повседневной практи-  
ческой деятельности представлена на рисунке 3.

Заместительная терапия, направленная на коррекцию  
сниженной экзокринной функции поджелудочной железы,  
должна проводиться современными высокоактивными  
средствами, а именно, микросферическими препаратами  
панкреатических ферментов с pH-чувствительной оболоч-  
кой. Высокая активность этих препаратов определяется,  
во-первых, качеством исходного субстрата (панкреатина),  
используемого для производства этих препаратов, во-вто-  
рых, особой формой этих средств (микросферы размером  
1,0–1,2 мм), обеспечивающей равномерное перемеши-  
вание с желудочным содержимым и синхронное прохож-  
дение в двенадцатиперстную кишку. Наконец, pH-чув-  
ствительная оболочка микросфер защищает фермент от  
разрушения в желудке и высвобождает его в двенадцати-  
перстной кишке. Кроме того, сами гранулы помещены в  
капсулы (также pH-чувствительные), которые защищают  
микросферы от преждевременной активации в ротовой  
полости и в пищеводе, где также, как и в двенадцати-  
перстной кишке, имеет место щелочная среда, и облегчают  
прием препарата. Таким образом, препарат в капсулах  
достигает желудка, где капсулы растворяются, а микро-

сферы высвобождаются и перемешиваются с желудоч-  
ным содержимым. В двенадцатиперстной кишке при зна-  
чении pH около 5,5 оболочка микросфер растворяется, и  
высокоактивные ферменты начинают свое действие.  
Всем этим требованиям отвечает микросферический кап-  
сулированный препарат панкреатических ферментов  
Креон (Солвей Фарма, Германия).

В 1 капсуле препарата «Креон 10000» содержится высо-  
коочищенный панкреатин полученный из поджелудочных  
желез свиньи, что соответствует 10000 Е липазы, 8000 Е  
амилазы и 600 Е протеаз (Е — единицы Европейской  
Фармакопеи), а в 1 капсуле «Креон 25000» — соответ-  
ственно, 25000 Е, 18000 Е, 1000 Е. Важным достоин-  
ством препарата является отсутствие в его составе желч-  
ных кислот. Дозу препарата определяют эмпирически  
при контроле динамики клинической картины и лабора-  
торных исследований. Клинический опыт свидетель-  
ствует о том, что во многих случаях эффективная суточ-  
ная доза препарата составляет 3–6 капсул в день. При  
врожденной патологии его суточная доза может быть  
значительно выше. В педиатрической практике для  
облегчения приема препарата маленькими детьми кап-  
сулу можно осторожно вскрыть и дать микросферы, не  
разжевывая, с небольшим количеством воды или сока.  
Если смешивать микрокапсулы с пищей, то их следует  
принимать немедленно после смешивания, в противном  
случае может произойти повреждение энтеросолюбиль-  
ной оболочки.

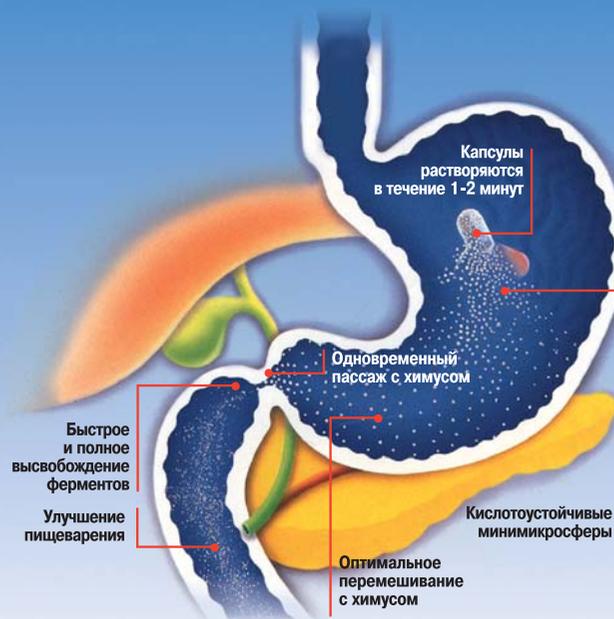
## МИНИМИКРОСФЕРЫ — новая технология эффективной терапии

**Креон® 10 000**  
**Креон® 25 000**  
**Креон® 40 000**

- **Оптимальный состав ферментов в физиологической пропорции**
- **Эффективен в лечении синдрома мальабсорбции при недостаточности поджелудочной железы**
- **Эффективен у всех групп пациентов независимо от пола и возраста**
- **Кислотоустойчивые минимикросферы обеспечивают идеальную фармакокинетику препарата**

Имеются противопоказания. Перед применением необходимо проконсультироваться со специалистом.

## Высокая эффективность при нарушениях процессов пищеварения



П № 015581/01, П № 015582/01



**SOLVAY  
PHARMA**

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5  
тел.: (495) 411-6911, факс: (495) 411-6910  
E-mail: info@solway-pharma.ru  
Http://www.solway-pharma.ru

Http://www.mucoviscidos.ru, Http://www.gastrosite.ru

**Рис. 3.** Общий алгоритм исследования экзокринной функции поджелудочной железы и назначения препаратов панкреатических ферментов



*Примечание.*

Частота контрольных исследований эластазы 1 и липидограмм кала определяется индивидуально, однако, ориентировочно, при тяжелой экзокринной недостаточности поджелудочной железы липидограмму кала следует повторять не реже, чем 1 раз в 3 мес, а определение эластазы 1 в кале — не реже 1 раза в год.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Симонова О.И., Шабалова Л.А. Муковисцидоз (современные достижения и проблемы). Методические рекомендации. — М., 1995.
- Popovic M., Goobie S., Morrison J. et al. Fine mapping of the locus for Shwachman–Diamond syndrome at 7q11, identification of shared disease haplotypes, and exclusion of TPST1 as a candidate gene // Eur. J. Hum. Genet. — 2002. — V. 10, № 4. — P. 250–258.

За последние 7 лет под нашим наблюдением находились дети, получавшие «Креон 10000» в возрасте от 6 мес до 14 лет. У большинства пациентов показаниями к назначению препарата были нарушения со стороны кишечника: целиакия, экссудативная энтеропатия, лактазная недостаточность, функциональные нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, пищевая аллергия. Кроме того, наблюдались дети и с хроническим рецидивирующим панкреатитом. Характер панкреатической секреции определялся на основе копрограммы, липидограммы кала и, у части детей, определения эластазы 1 в стуле. Всем детям была подобрана индивидуальная эффективная доза препарата, длительность непрерывного приема которого составила 1–6 мес. Маленьким детям он назначался без капсулы, содержимое которой делилось на несколько приемов. Отказов от приема препарата не было. Побочных действий препарата, приведших к его отмене, также не было отмечено. Опыт работы подтвердил высокую эффективность и безопасность применения этого препарата в педиатрической практике.

Вместе с этим нами был получен ответ на давно волнующий гастроэнтерологов (особенно, педиатров) вопрос: насколько безопасным является длительный прием высокоактивных препаратов панкреатических ферментов с точки зрения возможного ущерба для самой экзокринной функции поджелудочной железы. Наши наблюдения (34 ребенка с вторичной панкреатической недостаточностью в возрасте от 1 года до 12 лет, получавших препарат в течение 4–6 мес) показали, что после отмены препарата экзокринная активность органа оказалась не ниже исходных значений (оценивалась по уровню эластазы 1 в кале), а в отдельных случаях — даже выше (учитывая вторичный характер панкреатической недостаточности изначально существенного снижения функции поджелудочной железы нами не наблюдалось). Представленные факты указывают на возможность безопасного применения микросферических препаратов панкреатических ферментов у детей на протяжении длительного периода времени. Таким образом, экзокринная панкреатическая недостаточность, относительно часто встречающаяся в педиатрической практике, имеет вполне очерченные клинические проявления и может быть относительно легко диагностирована доступными лабораторными методами. Пути ее коррекции во многом определяются причинами развития. Однако неотъемлемым ее компонентом является применение современных высокоактивных препаратов панкреатических ферментов.

- Mcheik J.N., Hendiri L., Vabres P. et al. Johanson–Blizzard syndrome: a case report // Arch. Pediatr. — 2002. V. 9, № 11. — P. 1163–1165.
- Carroccio A., Iacono G., Montalto G. et al. Exocrine pancreatic function in children with coeliac disease before and after a gluten free diet // Gut. — 1991. — V. 32, № 7. — P. 796–799.