

Экзокринная панкреатическая недостаточность у детей: современные пути диагностики и коррекции

С.В.Бельмер¹, Т.В.Гасилина¹, А.А.Коваленко¹, Л.М.Карпина²

¹Российский государственный медицинский университет, Москва;

²Российская детская клиническая больница, Москва

Экзокринная панкреатическая недостаточность часто встречается в практической деятельности педиатра. Различают первичную панкреатическую недостаточность, связанную с врожденной патологией, и вторичную, развившуюся на фоне заболеваний панкреатической железы или других органов пищеварения. Для диагностики, помимо клинической картины, рекомендуется определение уровня эластазы-1 в стуле в сочетании с непрямыми методами (копрограмма, липидограмма кала). Для коррекции функции органа рекомендуется применение микросферических препаратов панкреатических ферментов. Представленные в статье данные указывают на возможность безопасного применения микросферических препаратов панкреатических ферментов у детей на протяжении длительного периода времени.

Ключевые слова: экзокринная недостаточность поджелудочной железы, диагностика, лечение, дети

Exocrine pancreatic insufficiency in children: modern ways of diagnosing and correction

S.V.Belmer¹, T.V.Gasilina¹, A.A.Kovalenko¹, L.M.Karpina²

¹Russian State Medical University, Moscow;

²Russian Children's Clinical Hospital, Moscow

Exocrine pancreatic insufficiency is a frequent phenomenon in the pediatric practice. Pancreatic insufficiency can be primary, related to the congenital pathology, and secondary, developing against the background of diseases of the pancreas or other digestive organs. For making a diagnosis, apart from the clinical picture, it is recommended to determine the elastase-1 level in stools in combination with indirect methods (coprogram, lipidogram of feces). In order to correct the organ's function micro-spheric pancreatic enzyme preparations can be recommended. The data presented in the article point to the possibility of prolonged and.

Key words: exocrine pancreatic insufficiency, diagnostics, treatment, children

Вопрос о наличии и степени выраженности недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы относительно часто встает перед педиатрами. Хотя в настоящее время известны врожденные ее заболевания с изолированным выпадением липазной, амилазной или протеазной функций, в клинической практике чаще встречается смешанная недостаточность с преобладанием липазной дисфункции.

Экзокринная панкреатическая недостаточность может быть: 1) первичной (вследствие агенезии поджелудочной железы, ее гипоплазии, муковисцидоза, синдрома Швахмана–Даймонда, синдрома Иохансона–Близара, а также в виде изолированной недостаточности липазы или синдрома Шелдона–Рейя, амилазы, и трипсина); 2) вторичной (вследствие резекции поджелудочной железы, панкреатита, сниженной продукции холецистокинина при заболеваниях слизистой оболочки тонкой кишки;

нарушения активации трипсина при недостаточности энтерокиназы; инактивации ферментов кислым дуоденальным содержимым при желудочной гиперсекреции, в том числе при гастриноме, и снижения функции железы при нутритивной недостаточности любого происхождения).

Среди причин первичной недостаточности поджелудочной железы у детей на первом месте стоит муковисцидоз. Это заболевание, наследующееся по аутосомно-рецессивному типу, обусловленное мутацией гена «трансмембранного регулятора муковисцидоза», с поражением и других жизненно важных систем, имеющее тяжелое течение и неблагоприятный прогноз. При муковисцидозе во всех экзокринных железах организма нарушена секреция хлоридных ионов, что снижает общий ее объем и обуславливает высокую вязкость всех секретов. Определяющим для жизни больного является поражение легких и желудочно-кишечного тракта, прежде всего – поджелудочной железы и печени. Частота муковисцидоза в России, по данным Медико-генетического научного центра РАМН, составляет 1 : 12 000 новорожденных [1]. При муковисцидозе наблюдается выраженная экзокринная недостаточность поджелудочной железы, что во многом определяет прогноз заболевания. Помимо клинических признаков, в диагностике муковисцидоза опреде-

Для корреспонденции:

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

Адрес: 117513, Москва, Ленинский проспект, 117

Телефон: (095) 936-9474

Статья поступила 27.09.2003 г., принята к печати 11.12.2003 г.

ляющее значение имеет определение концентрации хлоридов пота, повышенной при данном заболевании. а также генетическое обследование. Необходимым компонентом лечения муковисцидоза является заместительная терапия высокоактивными микросферическими препаратами панкреатических ферментов, адекватность которой определяет качество и продолжительность жизни пациентов.

На втором месте по частоте среди причин врожденной недостаточности поджелудочной железы стоит синдром Швахмана-Даймонда, известный с относительно недавнего времени (с 1964 г.) и сопровождающийся, кроме того, нарушением функции костного мозга (нейтропения и/или анемия, тромбоцитопения), а также нанизмом и аномалиями формы и числа пальцев (непостоянно). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу с локализацией генетического дефекта в локусе 7q11 [2]. При этом синдроме также показана заместительная терапия.

Немного реже встречается врожденная липазная недостаточность, которая проявляется лишь нарушением липолитической функции и при своевременном и адекватном лечении 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]. Это заболевание также требует назначения в составе комплексной терапии высокоактивных препаратов панкреатических ферментов.

Известны, кроме того, случаи врожденной изолированной недостаточности амилазы, которая проявляется диареей с амилореей, а также изолированной недостаточности трипсина, сопровождающейся диареей с креатореей, гипопроотеинемией и гипопроотеинемическими отеками. Хотя эти заболевания встречаются крайне редко, их следует учитывать при дифференциальной диагностике.

Вторичная панкреатическая недостаточность при хроническом панкреатите у детей встречается относительно редко. В то же время в той или иной степени она может наблюдаться при многих заболеваниях с поражением тонкой кишки, при пищевой аллергии, а также при нарушениях моторики и дисбактериозе кишечника любого происхождения. Все эти клинические ситуации могут потребовать назначения препаратов панкреатических ферментов, конечно, в меньших дозах и более короткими курсами, чем при врожденной недостаточности поджелудочной железы.

Особое место в этом ряду занимают заболевания с атрофией слизистой оболочки тонкой кишки, в том числе целиакия – наследственное заболевание, сопровождающееся непереносимостью злакового белка глютена и развитием на фоне его употребления атрофии слизистой оболочки тонкой кишки с 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%. Нарастающая частота панкреатической недостаточности в стадии ремиссии, видимо, связано с формированием хронического панкреатита на фоне изначально нарушенной трофики органа. Проведенные в этом направлении работы позволили предположить возможные пути повреждения поджелудочной железы при целиакии.

Атрофия слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии носит гиперрегенераторный характер, что проявляется значительным углублением крипт, повышенной митотической активностью в них и, как следствие, увеличением энтероэндокринных клеток в криптах. Нашими предыдущими исследованиями было показано повышение числа соматостатин-продуцирующих D-клеток в слизистой оболочке тонкой кишки у детей в активной стадии целиакии и нормализация их числа в стадии ремиссии (рис. 1) [4]. Гиперплазия D-клеток сопровождается повышением как их активности, так и продукции соматостатина, который снижает и без того нарушенную (в связи с атрофией) функцию I-клеток, производящих холецистокинин, и S-клеток, выводящих секретин. Нормальные результаты секретинового и холецистокинового тестов (по данным литературы) говорят о том, что снижение панкреатической функции в активной стадии целиакии связано именно с нарушением паракринной регуляции, но не с непосредственным поражением ацинарных клеток поджелудочной железы [5].

Другой механизм повреждения поджелудочной железы в активной стадии целиакии связан со снижением уровня гастрина в крови под влиянием гиперпродукции соматостатина (рис. 2). При этом количество гастрин-продуцирующих G-клеток не изменяется, что в сочетании со снижением продукции холецистокинина может привести к трофическим нарушениям в поджелудочной железе и развитию в дальнейшем хронического панкреатита (независимо от причины), – к нарушению функции всех пищеварительных желез, что резко снижает толерантность пациентов к пище.

Вторичное повреждение поджелудочной железы и нарушение переваривания усугубляют мальабсорбцию и снижение нутритивного статуса пациента. Поражение тонкой кишки и поджелудочной железы при целиакии являются не просто связанными, но поддерживающими друг друга процессами, что обосновывает необходимость заместительной терапии высокоактивными препаратами панкреатических ферментов у больных с целиакией.

Пищевая аллергия также нередко (приблизительно в 60% наблюдений) сопровождается вовлечением поджелудочной железы, причем частота поражения 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

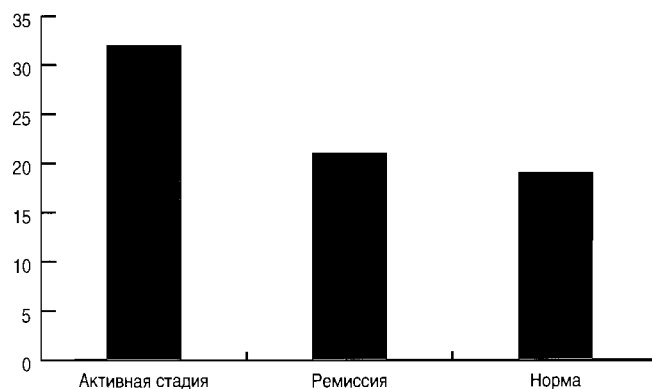


Рис. 1. Число соматостатин-продуцирующих клеток в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки (иммуноморфологическое исследование ПАП-методом), кл/мм².

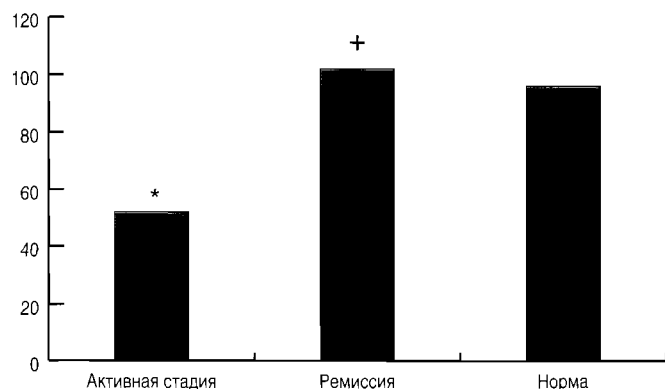


Рис. 2. Уровень иммунореактивного гастрина в крови (пг/мл) при целиакии. * – достоверное различие по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$, «+» – достоверное различие между стадиями целиакии при $p < 0,05$.

переваривания и расстройствами стула. Нарушение процессов переваривания, в свою очередь, поддерживает аллергию, так как увеличивает поступление непереваренных аллергенов в организм. Таким образом, комплексная терапия пищевой аллергии должна включать назначение панкреатических ферментов для нормализации процессов переваривания, уменьшения поступления аллергенов из кишечника и снижения нагрузки на поджелудочную железу.

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

Простейшим, ориентировочным методом диагностики экзокринной панкреатической недостаточности является копрологическое исследование, при котором определяется повышение количества нейтрального жира, соединительной ткани, мышечных волокон и/или крахмала. Это исследование рекомендуется проводить всем больным с гастроэнтерологическими заболеваниями на начальном этапе обследования. Для более точной количественной оценки липолитических процессов в кишечнике используют липидограмму кала с определением количества триглицеридов методом тонкослойной хроматографии, уточняющую характер стеаторей и позволяющую оценить эффективность заместительной терапии.

«Золотым стандартом» оценки экзокринной функции поджелудочной железы считается секретинный-холецистокиновый тест, который, несмотря на точность, неприменим в повседневной практике в связи с высокой стоимостью и техническими сложностями. Альтернативой ему служит метод иммуоферментного определения эластазы-1 в стуле с использованием моноклональных антител. Эластаза-1, фермент поджелудочной железы, не метаболизируется в кишечнике и его активность в кале объективно отражает экзокринную функцию органа. Он строго органоспецифичен, что исключает возможность ошибки, связанной с функцией кишечных ферментов. Более того, в отличие от косвенных тестов, например липидограммы, определение эластазы-1 можно проводить, не отменяя препараты заместительной терапии.

В норме активность эластазы-1 в стуле составляет более 200 мкг/г кала. Снижение ее свидетельствует о экзокринной панкреатической недостаточности.

Диагноз изолированной липазной недостаточности однозначно достоверен при нормальном уровне эластазы-1 в стуле в сочетании с выраженной стеатореей за счет нейтрального жира. Определение эластазы-1 у больных с тяжелой панкреатической недостаточностью позволяет, не отменяя ферментотерапии, контролировать состояние функции поджелудочной железы.

Тест на эластазу-1 в стуле не исключает из практики другие методы исследования экзокринной панкреатической функции, так как только непрямые методы (копрограмма или, предпочтительнее, липидограмма кала) позволяют оценить адекватность заместительной терапии, подобрать дозу препарата. Общая схема исследования функции поджелудочной железы и назначения препаратов панкреатических ферментов в повседневной практической деятельности представлена на рис. 3.

Заместительная терапия, корректирующая функцию поджелудочной железы, должна проводиться современными высокоактивными средствами (микросферическими препаратами панкреатических ферментов с pH-чувствительной оболочкой). Эффективность этих препаратов определяется, во-первых, высокой степенью активности исходного субстрата (панкреатина), используемого для их производства, во-вторых, особой их формой (микросферы размером 1,0–1,2 мм), обеспечивающей равномерное перемешивание с желудочным содержимым и синхронное прохождение в двенадцатиперстную кишку. Наконец, pH-чувствительная оболочка микросфер защищает фермент от разрушения в желудке и высвобождает его в двенадцатиперстной кишке. Кроме того, сами гранулы помещены в pH-чувствительные капсулы, которые защищают микросферы от преждевременной активации в ротовой полости и пищеводе и облегчают прием препарата. Капсулы целиком достигают желудка, где они растворяются, а микросферы высвобождаются и перемешиваются с желудочным содержимым. В двенадцатиперстной кишке при значении pH около 5,5 растворяется оболочка микросфер и высокоактивные ферменты начинают свое действие. Всем этим требованиям отвечает препарат Креон (Solvay Pharma, Германия).

В 1 капсуле препарата «Креон 10000» содержится высокоочищенный панкреатин, полученный из поджелудочной железы свиньи и содержащий 10000 Е липазы, 8000 Е амилазы и 600 Е протеаз (Е = единицы по Ph. Eur.), а в 1 капсуле «Креон 25000» – соответственно 25000 Е, 18000 Е, 1000 Е. Серьезным достоинством препарата является отсутствие в его составе желчных кислот. Дозу препарата подбирают под контролем клинической картины и данных лабораторных исследований. Во многих случаях эффективная суточная доза препарата составляет 3–6 капсул «Креон 10000» в день. При врожденной патологии суточная доза препарата может быть значительно выше. В педиатрической практике для облегчения приема препарата маленькими детьми капсулу можно осторожно вскрыть и принять микросферы, не разжевывая, с небольшим количеством воды или сока. Если смешивать микрокапсулы с пищей, то их следует принимать немедленно после смешивания.

Под нашим наблюдением в течение 4 лет находилось 424 ребенка, в возрасте от 6 мес до 14 лет, получавших «Креон 10000». Показаниями к назначению препарата были: целиа-

Подозрение на экзокринную недостаточность поджелудочной железы

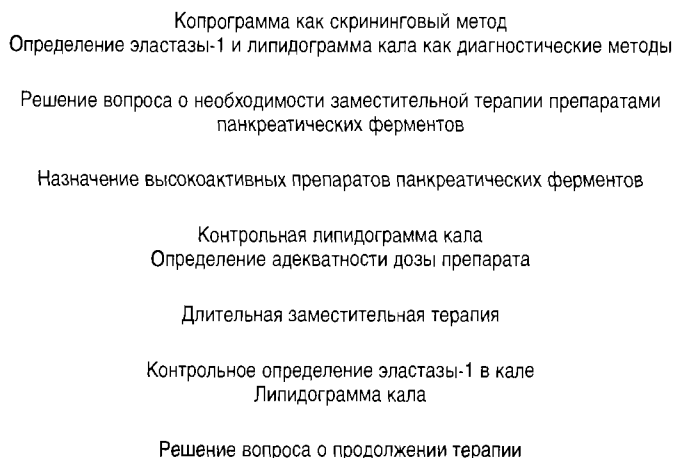


Рис. 3. **Общий алгоритм исследования экзокринной функции поджелудочной железы и назначения препаратов панкреатических ферментов.** Частота контрольных исследований эластазы-1 и липидограмм кала определяется индивидуально, однако, ориентировочно, при тяжелой экзокринной недостаточности поджелудочной железы липидограмму кала следует повторять не реже, чем 1 раз в 3 мес, а определение эластазы 1 в стуле – не реже 1 раза в год.

кия (241 чел.), экссудативная энтеропатия, лактазная недостаточность, функциональные нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, пищевая аллергия. Кроме того, (32 пациента) страдали хроническим рецидивирующим панкреатитом. Характер панкреатической секреции определялся на основе копрограммы, липидограммы кала и (у части детей) по уровню эластазы-1 в стуле. Всем детям была подобрана индивидуальная эффективная доза препарата (2–6 капсулы в сутки в зависимости от возраста), длительность непрерывного приема составила 1–6 мес. Маленьким детям препарат назначался без капсулы, содержимое которой делилось на несколько приемов. Нормализация показателей копрограммы и липидограммы кала наблюдалась в течение 1–2 нед; хотя положительная их динамика отмечалась уже в первые дни лечения. Отказов от приема и побочных действий, потребовавших отмены препарата, отмечено не было. Опыт нашей работы подтвердил высокую эффективность и безопасность применения этого препарата в педиатрической практике.

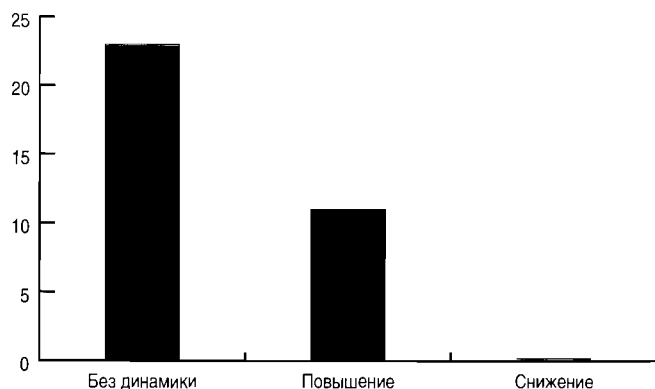


Рис. 4. **Динамика активности эластазы-1 в стуле, определенной после длительного приема панкреатических ферментов** (по оси ординат – число пациентов).

Важным дискуссионным аспектом является безопасность длительного приема высокоактивных препаратов панкреатических ферментов. Известно наличие отрицательной обратной связи между секрецией панкреатических ферментов и уровнем трипсина в дуоденальном содержимом. Регуляция осуществляется через расщепление трипсином холецистокинин-рилизинг-пептида, стимулирующего секрецию холецистокинина в просвете двенадцатиперстной кишки. Последний активирует ацинарные клетки поджелудочной железы [6]. В связи с этим предположение о возможном угнетении функции собственной поджелудочной железы пациента на фоне длительного курса заместительной терапии представляется вполне обоснованным.

Нами изучена функция поджелудочной железы у 34 детей в возрасте от 1 года до 12 лет, с вторичной панкреатической недостаточностью, длительное время (4–6 мес) получавших «Креон 10000». До назначения препарата и через 6 мес после начала терапии пациентам определяли уровень эластазы-1 в стуле. Учитывая вторичный характер панкреатической недостаточности, изначально существенного снижения функции поджелудочной железы мы не наблюдали (среднее значение: 221 ± 47 ед/мл). Через 6 мес наблюдения (и через мес после отмены препарата) снижения активности фермента относительно исходного уровня не произошло ни в одном случае. У большинства (23) больных уровень эластазы-1 в стуле остался примерно на прежнем уровне, не увеличившись более чем на 10% от исходного, но у части пациентов он оказался повышенным на 10–20% (рис. 4). Представленные данные указывают на возможность безопасного применения микросферических препаратов панкреатических ферментов у детей на протяжении длительного периода времени.

Таким образом, панкреатическая недостаточность нередко встречается в практической деятельности врача-педиатра как первичная, связанная с врожденной патологией, так и вторичная, развившаяся на фоне заболеваний других органов пищеварения. С диагностической целью рекомендуется определение уровня эластазы-1 в стуле в сочетании с непрямыми методами (копрограмма, липидограмма кала). При необходимости детям показано применение микросферических препаратов панкреатических ферментов, длительность курса которых не ограничена.

Литература

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Симонова О.И., Шабалова Л.А. Муковисцидоз (современные достижения и проблемы). Методические рекомендации. Москва 1995.
- Popovic M., Goobie S., Morrison J., Ellis L., 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; 10(4): 250–8.
- Mcheik J.N., Hendiri L., Vabres P., Berthier M., et al. Johanson-Blizzard syndrome: a case report. *Arch Pediatr* 2002; 9(11): 1163–5.
- Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Мухина Ю.Г., Зверков И.В., Кургашева Е.К. Поражение поджелудочной железы при целиакии. *Русский медицинский журнал* 2002, 4(1), С.10–12.
- Carroccio A., Iacono G., Montalto G., Cavataio F., et al. Exocrine pancreatic function in children with coeliac disease before and after a gluten free diet. *Gut* 1991; 32(7): 796–9.
- Chey W.Y., Chang T. Neural hormonal regulation of exocrine pancreatic secretion. *Pancreatol* 2001; 1(4): 320–35.