

Панкреатическая недостаточность у детей

Л.Н.Цветкова

Российский государственный медицинский университет, Москва

В лекции освещены основные физиологические особенности поджелудочной железы у детей и причины, приводящие к ее первичным и вторичным функциональным нарушениям. Особое внимание уделено механизму развития вторичной панкреатической недостаточности при заболеваниях различных органов пищеварительного тракта. Представлены наиболее информативные методы диагностики экзокринной недостаточности поджелудочной железы, классификация современных ферментативных препаратов и основные требования к их качеству.

Ключевые слова: поджелудочная железа, дети, панкреатическая недостаточность, диагностика, ферментативные препараты

Pancreatic insufficiency in children

L.N.Tsvetkova

Russian State Medical University, Moscow

The lecture presents basic physiological characteristics and causes of primary and secondary functional pancreatic disorders in children. The particular attention is paid to mechanisms of secondary pancreatic insufficiency development in various digestive system pathologies. The most informative techniques of diagnostics of pancreatic exocrine insufficiency, classification of up-to-date enzymes and requirements to their quality are presented.

Key words: pancreas, child, pancreatic insufficiency, diagnostics, enzymes

Поджелудочная железа (ПЖ) – один из важнейших органов пищеварительной системы, экзокринная продукция которого (ферменты и бикарбонаты) в значительной степени определяет эффективность пищеварения. Не менее важной является ее эндокринная функция.

Строение и функции поджелудочной железы. ПЖ располагается в забрюшинном пространстве и у взрослого человека представляет собой образование длиной 14–18 см и весом от 85 г у женщин до 100 г у мужчин, у детей она имеет анатомические и функциональные особенности. Так, масса ПЖ при рождении составляет примерно 0,1% от массы тела, длина – от 40 до 60 мм, а толщина менее 10 мм. В отличие от взрослых, для ее структуры характерно значительное развитие соединительной и сосудистой ткани и относительная бедность паренхимы. Наиболее интенсивный рост ПЖ происходит с 6 мес до 2-х лет, что связано с переменной пищевой режимом. К концу года ПЖ увеличивается в 4 раза. Второй скачок в ее развитии наблюдается в 5–7-летнем возрасте, к 10 годам она увеличивается в 10 раз, а к 15 – по массе и размерам соответствует таковому взрослому человеку [1].

Ответственными за экзокринную функцию ПЖ являются ацинусы и система протоков. Первые образуют и выделяют ферменты, во вторых секретируются бикарбонаты, ионы и

жидкость. Секреция ПЖ начинается через 3–5 мин после начала приема пищи и продолжается довольно долго (8–10 ч). Секрет ПЖ включает как органические, так и неорганические вещества.

Сок ПЖ имеет щелочную реакцию ($\text{pH} = 7,1\text{--}8,2$), богат бикарбонатами и ферментами, в первую очередь липазой, трипсином, амилазой, а также хемотрипсином, эластазой, фосфоорилазой и др. Наиболее труднозаменимой из них – является панкреатическая липаза. Состав поджелудочного сока меняется в зависимости от вида пищи: при белковой увеличивается выделение протеаз, при углеводной – карбоангидраз, при жировой – липазы.

Панкреатические ферменты отличаются высокой специфичностью. Так, α -амилаза катализирует расщепление полисахаридов (крахмал, гликоген), трипсин и хемотрипсин расщепляют до аминокислот пищевой белок, нуклеазы – нуклеиновые кислоты, эластаза отщепляет от эластина пептид и переводит его в растворимую форму для дальнейшего переваривания протеазами, липаза вызывает гидролиз несвязанных нейтральных жиров. Бикарбонаты создают среду, оптимальную для гидролаз. Хлориды панкреатического сока поступают из крови в концентрации, обратно зависимой от уровня бикарбонатов, что создает постоянство суммы анионов.

Среди катионов панкреатического сока особое значение придается содержанию кальция, которое меняется в зависимости от характера и силы стимуляции секреции. Кальций участвует в регуляции внутриклеточного синтеза ферментов и их поступления в протоки.

Секреция воды, бикарбонатов и основных панкреатических ферментов регулируется либо нейровегетативным

Для корреспонденции:

Цветкова Любовь Никифоровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом гастроэнтерологии и интроскопии Российского государственного медицинского университета

Адрес: 105077 Москва, 13-я Парковая ул., 15/48

Телефон: (095) 465-4653

Статья поступила 12.02.2003 г., принята к печати 30.04.2003 г.

путем – через парасимпатическую иннервацию (система блуждающего нерва), либо гуморальным – под действием энтерогормонов: секретина и холецистокинин-панкреозимина [2].

У новорожденных активность ферментов невелика. Секреция усиливается лишь к моменту перехода на смешанное и еще более – на искусственное вскармливание. Недостаточность амилазы является физиологическим состоянием на первом полугодии жизни, дети этого возраста не в состоянии переваривать крахмал. Активность трипсина на 1-м году варьирует в пределах 128–1024 ЕД, с 2 до 10 лет увеличивается до 2048 ЕД, а в школьном возрасте достигает 5000–8000 ЕД [3].

Следует отметить, что если экзокринная функция ПЖ у детей раннего возраста развита недостаточно, то инкреторная – хорошо. Эту функцию выполняют островки Лангерганса, которые занимают определенную часть долек ПЖ, дисперсно располагаются в ткани железы и состоят из групп гормонсекретирующих клеток. Нейроэндокринными клетками островкового аппарата синтезируются гормоны: глюкагон, инсулин, соматостатин и панкреатический полипептид.

Обе части ПЖ тесно взаимосвязаны, как анатомически, так и функционально, и влияют друг на друга в процессе работы органа. Это содружество прослеживается не только при нормальном функционировании железы, но и при различных ее заболеваниях.

Основными стимуляторами функций ПЖ являются секретин и панкреозимин (холецистокинин), которые продуцируются слизистой двенадцатиперстной кишки. Установлено, что секретин и соляная кислота способствуют секреции жидкой части панкреатического сока, а панкреозимин стимулирует только выделение панкреатических ферментов, способствуя переносу их через клеточные мембраны из ацинарных клеток в протоки [3].

Выделяемые железой ферменты пребывают в протоках в неактивном состоянии и переходят в активную форму при поступлении в двенадцатиперстную кишку. В их активации принимают участие желчь, кишечные ферменты и изменение pH среды с 9,0 в протоках ПЖ до 6,0 в просвете двенадцатиперстной кишки. В этом процессе ведущая роль принадлежит бикарбонатам секрета ПЖ. Недостаточность их продукции снижает уровень pH и делает малоэффективной работу ферментов, функционирующих в просвете тонкой кишки. Кроме того, снижение уровня бикарбонатов способствует раздражению слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, что является одной из причин «панкреатических» болей.

Панкреатическая недостаточность. В настоящее время панкреатической недостаточностью принято называть нарушение деятельности ПЖ, не сопровождающееся, как правило, воспалительной реакцией, но имеющее определенную клинико-лабораторную симптоматику [4].

Различают первичную панкреатическую недостаточность, сопровождающую различные врожденные заболевания ПЖ, и вторичную, развивающуюся на фоне приобретенной патологии железы.

В силу анатомо-физиологической и функциональной связи ПЖ с другими органами пищеварительной системы

она легко вовлекается в патологический процесс при заболеваниях двенадцатиперстной кишки, желчевыводящих протоков и желчного пузыря, печени и тонкой кишки. При этом вторичная панкреатическая недостаточность отмечается у 41,8% детей с гастродуоденальной патологией, у 42,2% пациентов с заболеваниями гепатобилиарной системы и у 38–88% больных с различными энтеропатиями и зависит от остроты и длительности текущего патологического процесса [5, 6].

Изредка применяемые в педиатрической практике хирургические вмешательства и инвазивные методы исследования, такие как холецистэктомия и ретроградная панкреатохолангиография (РХПГ), также могут приводить к развитию панкреатической недостаточности [7, 8].

В зависимости от характера и длительности воздействия тех или иных факторов на ПЖ и адекватности проводимых при этом лечебных мероприятий панкреатическая недостаточность может завершиться развитием острого или хронического панкреатита.

Острый панкреатит – полиэтиологическое заболевание, характеризующееся деструктивными изменениями паренхимы ПЖ, окружающих органов и тканей с последующим присоединением воспаления. Наиболее частыми причинами ОП как у взрослых, так и у детей являются заболевания внепеченочных желчевыводящих путей с нарушением желчетока, папиллостеноз, дуоденальные дивертикулы, которые приводят к механической блокаде ампулы Фатера. У детей на втором месте стоят инфекционные заболевания (вирусы эпидемического паротита, гепатита, коксаки, аденовирус, а также микоплазмоз, брюшной тиф и др.) и паразитарные поражения органов пищеварения (лямблиоз, аскаридоз, описторхоз и др.). Травмы ПЖ, алиментарные и лекарственные воздействия также занимают существенное место среди этиологических факторов острого панкреатита в детском возрасте. Алкогольный панкреатит у детей не столь актуален, хотя полностью исключать его нельзя [4].

Полное выздоровление от острого панкреатита обычно наступает после прекращения действия этиологического фактора. Однако экзокринная функция железы некоторое время продолжает страдать, что обуславливает необходимость заместительной ферментативной терапии, продолжительность которой зависит от дополнительных факторов не только в остром периоде заболевания, но и после исчезновения его клинических симптомов.

Хронический панкреатит характеризуется воспалительным процессом в паренхиме железы в виде фокальных некрозов в сочетании с диффузным или сегментарным фиброзом, приводящим к той или иной степени панкреатической недостаточности, которая может прогрессировать даже после прекращения воздействия этиологического фактора.

У детей наиболее частыми причинами хронизации процесса являются заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей, в том числе и желчнокаменная болезнь, инфекции и травмы, приводящие к развитию хронического кальцинирующего, воспалительного или обструктивного панкреатита [5].

Первичная панкреатическая недостаточность, развивающаяся при врожденных заболеваниях ПЖ, может

протекать с изолированным выпадением одной из ферментативных функций: амилазной, протеазной или липазной. Недостаточность активности отдельных ферментов приводит к хронической диарее. Панкреатический секрет содержит энтеропептидазу и дуоденазу, которые активируются в двенадцатиперстной кишке. В результате их дефицита нарушается переход трипсиногена в активный трипсин, что приводит к расстройству переваривания белков и клинически проявляется учащенным стулом, отеками на фоне гипопроteinемии, дефицитом массы и задержкой роста. При врожденном дефиците трипсиногена клиническая картина заболевания дополняется присоединением анемии и аплазии костного мозга. Низкий уровень амилазы приводит к нарушению переваривания крахмала, что проявляется рыхлым стулом с кислым запахом, а дефицит панкреатической липазы вызывает жирный стул и симптомы недостаточности всасывания жирорастворимых витаминов (А, D, Е) [9].

Подобные нарушения требуют назначения ферментных препаратов ПЖ, выбор которых определяется рядом факторов (степенью дефицита того или иного фермента, выраженностью клинических симптомов панкреатической недостаточности и сопутствующими нарушениями функций других органов и систем).

Значительно чаще встречаются врожденные заболевания ПЖ, сопровождающиеся смешанной панкреатической недостаточностью (синдром Швахмана–Даймонда, муковисцидоз, наследственный панкреатит), протекающей, как правило, с преобладанием липазной дисфункции.

Синдром Швахмана (синдром Швахмана–Даймонда, синдром Швахмана–Бодиана) – редко встречающееся аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся экзокринной гипоплазией ПЖ, дисфункцией костного мозга, нарушениями развития скелета и другими патологическими изменениями. Важно отметить, что секреция жидкости и бикарбонатов при этом синдроме не изменена. Первые проявления заболевания в виде частого, кашицеобразного, жирного стула с резким неприятным запахом появляются на фоне введения прикорма или после прекращения грудного вскармливания. У больных быстро развивается гипотрофия и отставание в росте. Заболевание протекает с различной степенью снижения уровня трипсиновой и липолитической активности на фоне тяжелой ацинарной дисфункции. У этих детей имеются нормальные показатели натрия и хлора в потовой жидкости, а постоянное лечение ферментными препаратами ПЖ дает хороший терапевтический эффект. С возрастом у 50% больных недостаточность экзокринной функции ПЖ исчезает [10].

К достаточно редким заболеваниям, приводящим к первичной панкреатической недостаточности, можно отнести **наследственный панкреатит**, представляющий собой аутосомно-доминантную патологию, проявляющуюся в детском возрасте и протекающую в форме хронического панкреатита. У 10–20% больных с наследственным панкреатитом экзо- и эндокринная недостаточность ПЖ выражена сочетанием сахарного диабета и стеатореи и хорошо поддается постоянной терапии панкреатическими ферментами. Заболевание с возрастом прогрессирует и находится в группе высокого риска развития рака ПЖ [11].

Наиболее тяжелая комбинированная первичная панкреатическая недостаточность выявляется при **муковисцидозе**, наследственном аутосомно-рецессивном заболевании, частота которого составляет 1 : 2000 новорожденных. У 85% больных муковисцидоз протекает с экзокринной недостаточностью ПЖ, которая практически всегда носит обструктивный характер и вызвана закупоркой протоков секретом повышенной вязкости. Кишечная форма заболевания может проявлять себя в первые часы жизни симптомами непроходимости, возникающей в результате интестинальной обструкции вязким плотным меконием (мекониальный илеус). Подобное состояние требует коррекции высокими дозами панкреатических ферментов и муколитических средств (ацетилцистеина). Однако в ряде случаев приходится прибегать к хирургическому вмешательству [12].

Ведущим клиническим симптомом муковисцидоза является характерный стул (обильный, замазкообразный, зловонный, с примесью жира). При этом запоры могут сменяться поносами, нередки выпадения слизистой оболочки прямой кишки. Болевой синдром при муковисцидозе обусловлен интестинальной обструкцией, острым панкреатитом и холециститом, которые часто ему сопутствуют. Несмотря на полноценное питание и хороший аппетит у детей быстро появляются признаки гипотрофии и симптомы недостаточности всасывания жирорастворимых витаминов (рахитообразные изменения костей, сухость кожи, дистрофия ногтей). В копрологическом исследовании у больных обнаруживается большое количество нейтрального жира, непереваренные мышечные волокна, клетчатка, крахмал и мыло, а в потовой жидкости определяется повышенное содержание натрия и хлора (более 40 мЭкв/л для грудных детей).

Лечение кишечной формы муковисцидоза диетой, содержащей большое количество белка, жирорастворимых витаминов и поваренной соли, должно сочетаться с постоянным применением инкапсулированных гранулированных панкреатических ферментов (Креон, Панцитрат). Ранняя диагностика этого заболевания и своевременное назначение заместительной терапии адекватными дозами ферментов ПЖ приводят к нормализации абсорбции жиров и белков, качественному улучшению состояния питания больных и значительному повышению продолжительности их жизни.

Вторичная панкреатическая недостаточность в педиатрической практике встречается значительно чаще и может проявляться в любом возрасте как на фоне алиментарных погрешностей, так и при различных воспалительных заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта.

Нарушения всасывания жиров, как правило, наблюдаются при патологии гепатобилиарной зоны, частота которой у детей за последние годы увеличилась и составляет около 30% от всех заболеваний органов пищеварительного тракта.

Наиболее часто вторичная панкреатическая недостаточность выявляется при **желчнокаменной болезни**, заболеваемости, которой среди детей возросла с 0,1 до 1% [13].

Имеются сведения, что желчнокаменная болезнь сопровождается развитием грубых деструктивных изменений в

паренхиме ПЖ, степень которых усугубляется с увеличением сроков заболевания [14].

В большинстве случаев болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей и двенадцатиперстной кишки протекают с гипертензивным синдромом. Одновременное повышение давления в главном панкреатическом протоке повреждает эпителий протоков с высвобождением цитокиназы, активизирующей трипсиноген [15].

Возможен и другой вариант: повышение давления в двенадцатиперстной кишке очень часто сопровождается недостаточностью большого дуоденального сосочка, приводящей к формированию дуодено-панкреатического рефлюкса. В вирсунгов проток вместе с желчью забрасывается энтерокиназа, которая также превращает трипсиноген в трипсин. Образующийся в больших количествах трипсин токсически действует на клетки эпителия протоков и панкреоциты, способствуя их цитолизу и последующей деструкции. Под воздействием трипсина высвобождаются внутриклеточные гистамин и серотонин, активируется калликреин-кининовая система, образуется брадикинин. Биологически активные кинины повышают проницаемость сосудистых стенок, создавая условия для развития венозного стаза и интерстициального отека ПЖ [16].

Процесс может стабилизироваться, если в панкреатическом секрете достаточно α_1 -антитрипсина. В противном случае трипсин становится внутриацинарным активатором других протеолитических и лизосомальных ферментов (химотрипсиногена, прокарбоксипептидазы, проэластазы). Создаются условия для проявления аутодигестивного действия липолитических ферментов. Так, фосфолипаза-А, попадая в панкреоциты, активирует окисление липидов и снижает антиоксидантную защиту, нарушая барьерную функцию клеточных мембран. Липаза легко проникает в панкреоциты и ускоряет расщепление внутриклеточных липидов. В поврежденных липазой панкреоцитах накапливаются жирные кислоты. Вследствие сдвига pH-среды до 3,5–4,5 и деструкции лизосом активируется кислая фосфатаза и катепсины, ускоряется выработка катехоламинов. Адреналин в большей степени ингибирует синтез гепарина в тучных клетках, создаются условия для образования тромбов.

Одновременно в результате серозного и геморрагического отека ткани железы происходит пропотевание большого количества жидкости в интерстициальное и ретроперитонеальное пространство, резко уменьшается объем циркулирующей плазмы и развивается гиповолемический шок. Непосредственная причина заболевания способна сохранять свое значение на всем протяжении страдания, а может отойти на второй план или вовсе исчезнуть. При этом роль ферментативной недостаточности ПЖ при желчнокаменной болезни, не связанной с поражением панкреатической паренхимы, становится более значительной [17].

Подобный механизм развития острого панкреатита возможен и при проведении *ретроградной холангиопанкреатографии* (РХПГ), когда введение контрастного вещества в систему протоков приводит к повышению давления внутри них и запуску механизма воспаления [18].

РХПГ – один из перспективных современных диагностических методов, в последнее время используемый и в пе-

диатрической практике и позволяющий получить наиболее полную информацию об анатомо-физиологических особенностях желчевыводящих путей и ПЖ.

Среди всех имеющихся эндоскопических методов исследования РХПГ является одним из наиболее технически сложных и требует как высокого уровня подготовки врача-эндоскописта, так и наличия специального оборудования. При необходимости РХПГ можно сочетать с лечебными манипуляциями – папиллосфинктеротомией, экстракцией камней, дренированием псевдокист и др. Этот метод позволяет измерять давление внутри протоков, вводить непосредственно в них жидкие формы лекарственных препаратов и другие растворы. Во время проведения РХПГ возможно развитие нежелательных реакций со стороны ПЖ, в том числе гиперамилаземии и острого панкреатита, встречающиеся, по данным различных авторов, в 1–5% случаев [15, 19, 20].

В связи с изложенным выше огромное значение придается адекватной подготовке детей к проведению РХПГ, а также комплексной терапии в постманипуляционном периоде. По данным И.Е.Родионовой (2001), использование как на предманипуляционном этапе, так и после него схем, включающих назначение спазмолитиков (Но-шпа в дозировке 0,05 мг/кг 2 раза в день в/м), ферментных препаратов (Креон из расчета 500 ЕД липазы/кг в сутки в 2–3 приема или однократно) и ингибиторов протонной помпы (Омепразол в дозе 20 мг 1 раз на ночь детям до 12 лет и 20 мг 2 раза в день более старшим), уменьшает частоту и выраженность неблагоприятных реакций [21].

Нельзя обойти вниманием и проблему панкреатической недостаточности при *постхолецистэктомическом синдроме* у детей. До сих пор в хирургических кругах существует мнение о том, что пациенты, перенесшие холецистэктомию, не нуждаются в какой-либо дальнейшей медикаментозной «вспомогательной» терапии. Однако такой точки зрения придерживаются далеко не все исследователи. По мнению В.А.Петухова и П.Ю.Туркина (2002) все происходит иначе. Любая операция, выполненная по поводу желчнокаменной болезни, связана с развитием в дальнейшем сложных патофизиологических процессов, реализующихся через нарушение переваривания и всасывания пищи или, согласно современной международной классификации, – малассимиляцию [22].

Панкреатический компонент синдрома малассимиляции обусловлен абсолютным и относительным дефицитом панкреатических ферментов с последующим развитием стеатореи, креатореи и амилореи на фоне снижения или угнетения процессов переваривания жиров, белков и полисахаридов.

В связи с этим после удаления желчного пузыря и выпадения его из целостной системы функционирования организма (нарушение процессов желчевыведения) становится оправданной необходимостью последующей ферментозаместительной терапии.

Появление новых высокоэффективных ферментативных препаратов позволяет при адекватных показаниях полностью восстановить процессы переваривания и всасывания пищи [23].

Нарушения экзокринной функции ПЖ возможно и при ряде заболеваний других органов желудочно-кишечного

тракта: болезнь Крона с локализацией в двенадцатиперстной кишке, желудочные пенетрирующие язвы, интермиттирующая порфирия, тромбоцитопеническая пурпура.

Вторичное поражение ПЖ с развитием экзокринной недостаточности той или иной степени выраженности присутствует при таких заболеваниях, как целиакия и лактазная недостаточность, протекающих на фоне тяжелых нарушений пищеварительных процессов, характерных для синдрома мальабсорбции у детей.

Целиакия – наследственное заболевание, связанное с непереносимостью злакового белка глиадина, патогенез которого до конца не ясен. Частота целиакии в среднем составляет 1 : 1000 новорожденных. Заболевание развивается, как правило, через 1–2 мес после введения продуктов прикорма, содержащих глиадин (манная и овсяная каши, хлеб), и проявляется диареей с полифекацией, псевдоасцитом, гипотрофией, задержкой психомоторного развития.

Было доказано, что при целиакии достоверно повышается число соматостатин-продуцирующих D-клеток в слизистой оболочке тонкой кишки в активную стадию заболевания с последующей их нормализацией в стадию ремиссии.

Гиперплазия D-клеток сопровождается повышенной продукцией соматостатина, который, помимо воздействия на процессы регенерации и всасывания, влияет на другие энтероэндокринные клетки, в том числе I-клетки, продуцирующие холецистокинин, и S-клетки, продуцирующие секретин. Снижение функции ПЖ в активную фазу заболевания связано с нарушением паракринной регуляции. Однако существует и другая, более долговременный механизм поражения ПЖ при целиакии, связанный с нарушением ее трофики, способствующий как снижению функции органа, так и созданию условий для развития хронического панкреатита.

Лактазная недостаточность является наиболее распространенной причиной мальабсорбции и может быть как первичной, так и вторичной. Клинические симптомы заболевания (частый водянистый стул с кислым запахом, абдоминальные колики, метеоризм) исчезают при исключении лактозы из питания ребенка. У детей с лактазной недостаточностью в 76% случаев в патологический процесс вовлекается ПЖ, вплоть до развития признаков хронического панкреатита у 32% больных [24].

Помимо соответствующей диеты, в состав комплексной терапии целиакии и лактазной недостаточности должны входить препараты, улучшающие микроциркуляцию в ПЖ (антиагреганты, даларгин) и препараты панкреатических ферментов, которые оказывают положительный эффект и влияют на характер течения основного заболевания в целом.

Необходимо также отметить, что до 25% больных *сахарным диабетом* страдают умеренной или тяжелой экзокринной недостаточностью ПЖ. Выявлено, что ацинусы, ближайшие к островкам Лангерганса, имеют клетки увеличенного размера и обладают большим числом зимогенных гранул, по сравнению с более отдаленными ацинусами, что свидетельствует о тесной взаимосвязи эндокринной и экзокринной частей ПЖ через островковоацинарную ось. У 20–30% больных хроническим панкреатитом развивается панкреатогенный диабет (III тип), что подтверждает тесную

функциональную связь эндокринной и экзокринной частей ПЖ [25].

Объективная оценка внешнесекреторной функции ПЖ является залогом не только своевременной диагностики ее недостаточности, но и влияет на успех ферментозаместительной терапии.

Методы диагностики. В настоящее время основным методом диагностики состояния внешнесекреторной функции ПЖ является лабораторное тестирование. Выявление панкреатической недостаточности возможно с помощью прямых методов, связанных с определением уровня ферментов ПЖ в различных средах (панкреатический сок, дуоденальное содержимое, кал, моча, плазма крови) и косвенных, основанных на оценке ферментативной активности ПЖ по состоянию переваривающей способности ее секрета (копрологическое исследование, дыхательные пробы).

Копрологическое исследование является простейшим скрининговым методом, при котором о снижении экзокринной функции ПЖ можно судить по повышенному количеству нейтрального жира, соединительной ткани, мышечных волокон и крахмала.

Более точную количественную оценку липолитических процессов в кишечнике дает липидограмма кала с определением количества триглицеридов в кале методом тонкослойной хроматографии, позволяющая уточнить характер стеатореи и оценить эффективность заместительной терапии.

Широко применяется тест с парааминобензойной кислотой (PABA-тест), при котором в качестве субстрата используется синтетический пептид N-бензоил-L-тирозил-p-аминобензойной кислоты (BT-PABA), расщепляем, в основном, химотрипсином. Освободившаяся парааминобензойная кислота всасывается в кровь и выводится почками. В моче, собранной за 8 часов, в норме определяется 61% кислоты, а снижение ее экскреции свидетельствует о нарушении протеолиза в тонкой кишке.

Ведущим методом оценки экзокринной функции ПЖ считается изучение ее базального и стимулированного секрета, полученного либо непосредственно из панкреатического протока, либо при дуоденальном зондировании. В качестве стимуляции секрета ПЖ может использоваться 33%-ный раствор сернистой магнзии, 0,9%-ный раствор соляной кислоты (солянокислый тест) или пища. Чаще всего применяется тест Лунда, при котором в качестве стимулирующего завтрака используется смесь сухого молока, растительного масла и глюкозы в 300–500 мл теплой воды, содержащая 6% жира, 5% белка и 15% углеводов. В течение 2 часов после введения стимулята собирают 4 последовательные 30-минутные пробы дуоденального содержимого, в котором определяют активность трипсина, липазы и амилазы [26].

«Золотым стандартом» диагностики нарушений внешнесекреторной функции ПЖ является панкреозимин-секретинный тест. Секретин стимулирует выделение бикарбонатов, а панкреозимин (холецистокинин) – ферментов ПЖ. После введения зонда и получения базальных порций дуоденального содержимого внутривенно вводят секретин. С 10-минутным интервалом забирают 3 порции секрета для

определения динамики объема и бикарбонатной щелочности. Затем вновь вводят внутривенно панкреозимин, после чего получают еще три порции дуоденального содержимого для определения активности ферментов.

Панкреозимин-секретинный тест обладает высокой точностью. Однако при панкреатической недостаточности, обусловленной нарушением желудочной или кишечной фаз секреции, исследование теряет свои положительные качества. Недостатком метода является необходимость длительного зондирования и неоднократное внутривенное введение препаратов, которые могут вызывать побочные реакции, а также большие материальные затраты при его выполнении [27].

Определение содержания панкреатических ферментов в крови и моче применяется, в основном, при диагностике воспалительных заболеваний ПЖ. В связи с тем, что липаза и амилаза вырабатывается не только клетками этой железы, но и другими тканями, и уровень их колебаний в крови и моче в зависимости от функциональной нагрузки ПЖ незначителен, этот метод не принято рассматривать как достоверный в диагностике экзокринной недостаточности органа [28].

О наличии внешнесекреторного дефицита ПЖ можно судить по концентрации панкреатических ферментов в кале. В связи с тем, что амилаза и липаза при транзите по кишечнику практически полностью расщепляются, имеет значение только оценка содержания протеаз в кале, при этом основная роль отводится эластазе-1 (Э-1) и химотрипсину. Фермент Э-1, продуцируемый ПЖ, не метаболизируется в кишечнике и его активность в кале объективно отражает ее экзокринную функцию. Определение Э-1 в кале проводится иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител (Elastase 1 Stoll test®, Shebo Biotech, Германия). В норме активность Э-1 составляет более 200 мкг/г кала. Снижение ее уровня свидетельствует о панкреатической недостаточности. В силу того, что Э-1 является строго органоспецифическим ферментом, его определение исключает возможность ошибки и может проводиться без отмены ферментативных препаратов. Метод позволяет оценить адекватность заместительной терапии и подобрать индивидуальную дозу препарата [26].

Лечение. Основным методом лечения заболеваний ПЖ является ферментозаместительная терапия. В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке выпускается большое количество ферментных препаратов, которые отличаются друг от друга дозой содержащихся в них ферментов, включением различных добавок (гемицеллюлоза, холевая кислота, компоненты желчи), размером таблетки или гранул.

Необходимо отметить, что препараты, применяемые для ферментозаместительной терапии, должны соответствовать ряду требований: устойчивостью к воздействию соляной кислоты и пепсинов, оптимальным действием в интервале pH 4–7, содержанием достаточного количества ферментов, обеспечивающих гидролиз нутриентов в двенадцатиперстной кишке. Кроме того, форма препарата должна способствовать его эвакуации вместе с пищей, а ферменты – иметь животное происхождение [29].

В зависимости от состава ферментные препараты можно разделить на:

- экстракты слизистой оболочки желудка, основным действующим веществом которых является пепсин (Абомин, Ацидинпепсин, Пепсидил, Пепсин);
- панкреатические энзимы, представленные амилазой, липазой и трипсином (Креон, Панкреатин, Панцитрат, Мезим-форте, Трифермент, Пангрол, Пролипаза, Панкурмен, Неонампул);
- ферменты, содержащие панкреатин, компоненты желчи и гемицеллюлозу (Дигестал, Кадистал, Фестал, Катазил-форте, Мензим, Панстал, Рустал, Энзистал) и ферменты, содержащие лактазу (Тилактаза, Лактраза).

Кроме того, ферментные препараты могут быть комбинированными. К ним относятся: Панзинорм-форте, состоящий из липазы, амилазы, трипсина, химотрипсина и холевой кислоты, гидрохлоридов аминокислот, и Панкреофлат, сочетающий в себе панкреатин и диметикон [30].

Высокое содержание в препаратах протеаз показано пациентам при снижении желудочной секреции и болевой форме панкреатита, увеличение активности липазы необходимо для проведения заместительной терапии при панкреатической недостаточности, наличие желчных кислот улучшает переваривание липидов, способствуя всасыванию жирных кислот и холестерина и вызывая усиление панкреатической секреции.

Говоря о требованиях к современным ферментативным препаратам, необходимо отметить и такие позиции как качество, безопасность и соотношение стоимости/эффективность.

Качество препаратов определяется стабильностью их активности, аспект безопасности особенно важен для применения их у детей, в том числе новорожденных и грудных; поэтому они должны быть нетоксичными, иметь минимальные побочные эффекты и приемлемую стоимость.

В настоящее время из ферментных препаратов, отвечающих всем изложенным выше требованиям, наиболее часто применяется для коррекции экзокринной недостаточности ПЖ у детей высокоактивный микросферический панкреатический препарат Креон® (Solvay Pharma), который представляет собой микрогранулированную лекарственную форму с оптимальным размером микросфер и микросфер, обладает высокой кислотоустойчивостью, хорошо растворим, обеспечивает быстрое (через 45 минут) высвобождение ферментов при pH 5,5 и выше, что превосходит в этом отношении другие препараты. В большинстве случаев используется препарат Креон®-10000, содержащий 10000 единиц Ph.Eur. липазы, 8000 единиц Ph.Eur. амилазы и 600 единиц Ph.Eur. протеаз, который является оптимальным.

При тяжелых случаях панкреатической недостаточности (например, при муковисцидозе) успешно используется и более мощная форма препарата с активностью 25000 единиц Ph.Eur. липазы.

J.M.Walters, J.M.Littlewood разработали схему дозирования препарата Креон-10000 для детей. На первом году жизни рекомендовано принимать 1/4-1/3 капсулы (2500–3333 ЕД липазы) на каждые 120 мл молочной смеси, что составляет 400–800 ME липазы на 1 г жиров пищи. Максимальная

суточная доза не более 10000 ЕД липазы на 1 кг массы тела. Детям старше года Креон-10000 назначается по 1–2 капсулы на основной прием пищи и $\frac{1}{2}$ –1 капсула при малом ее количестве, всего не более 15000–20000 ЕД липазы на 1 кг/сутки [31].

В оценке эффективности заместительной терапии остается много нерешенных моментов. Так, есть пациенты, у которых при секреции липазы, превышающей 10%, отмечается стеаторея, и, наоборот, при практически полном ее отсутствии сохраняется нормальная функция переваривания жиров за счет непанкреатической липазы, дающей липолитическую активность на уровне дуодено-еюнального перехода [32].

Неэффективность ферментотерапии может быть связана с ошибочной диагностикой заболевания, неадекватными дозами препарата, нарушением схем его назначения и недостаточным вниманием к лечению сопутствующей патологии. Так эффект от лечения ФП у больных с высоким уровнем желудочной секреции, стимулирующей панкреатическую продукцию, может быть достигнут при назначении антисекреторных препаратов. Для детей в такой ситуации препаратами выбора являются ингибиторы протонной помпы.

Таким образом, экзокринная панкреатическая недостаточность – достаточно часто встречающееся сложное многокомпонентное состояние, требующее квалифицированной современной диагностики и индивидуального сбалансированного подбора заместительной ферментативной терапии.

Литература:

1. Болезни органов пищеварения у детей. Руководство для врачей. Под ред. А.В.Мазурина. М.: Медицина 1984; 37–42.
2. Филин В.И., Костюченко А.Л. Неотложная панкреатология. СПб.: Питер 1994; 16–9.
3. Римарчук Г.В., Косарева С.В. и соавт. Показатели внешнесекреторной функции поджелудочной железы у здоровых детей. Сборник научных трудов «Функциональное состояние системы пищеварения у здоровых детей». Под ред. Н.П.Жуковой. Горький 1978; 45.
4. Щербаков П.Л. Ферментативные препараты в педиатрии. Вопросы современной педиатрии 2003; 2(1): 78–80.
5. Римарчук Г.В., Лозовская Л.И., Урсова Н.И. Особенности диагностики и лечения хронического панкреатита у детей. Сборник научных трудов «Хроническая и инфекционная гастроэнтерологическая патология у детей». Под ред. А.М.Запруднова. М. 1991; 81–94.
6. Бельмер С.В., Гасилина Г.В., Мухина Ю.Г. Поражение поджелудочной железы при целиакии. Болезни органов пищеварения 2002; 4(1): 10–2.
7. Мороз Е.В., Дзюба К.В., Ардашев В.Н. и соавт. Клиническая характеристика панкреатитов, возникающих после эндоскопических манипуляций на большом дуоденальном сосочке. Материалы VI Гастроэнтерологической недели. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2000; X(5): 70.
8. Харитонов Л.А., Щербаков П.Л., Запруднов А.М., Богомаз Л.В. Клиническое значение ретроградной панкреатохолангиографии при желчнокаменной болезни у детей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 1997; VII(5): 304–5.
9. Мухина Ю.Г. Энтеропатии у детей. Лекции по актуальным вопросам педиатрии. Под ред. В.Ф.Демина и С.О.Ключникова. М.: РГМУ 2000; 369–72.
10. Bucher M., Halter F., Uhl W. Pancreatic Diseases: New Horizons. Digestive Surgery 1994; 11(3–6): 427–68.
11. Groger G., Layer P. Exocrine pancreatic function in diabetes mellitus. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995; 7: 740–6.
12. Tsui L.C., Durie P. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. Hospital Practice 1997; 115–42.
13. Харитонов Л.А. Желчнокаменная болезнь у детей (особенности патогенеза, клиники, диагностики, лечения). Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1998; 32.
14. Запруднов А.М., Харитонов Л.А. Желчнокаменная болезнь у детей: итоги многолетнего наблюдения и перспективы дальнейшего изучения. Международный журнал медицинской практики 2000; 6: 59–61.
15. Щербаков П.Л. Поражения верхних отделов пищеварительного тракта у детей (клинико-эндоскопические исследования). Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1997; 30.
16. Коротков Н.И., Телишкова Г.А. Эндоскопическая РПХГ в диагностике патологии внепеченочных желчевыводящих путей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 1995; V(3): 120.
17. Сотникова Б.А. Послеоперационный панкреатит. Владивосток: Дальневосточный университет 1995; 87–8.
18. Родионова И.Е., Щербаков П.Л. РПХГ у детей, показания, особенности, клиническое ведение больных. Материалы конференции «Актуальные вопросы эндоскопии». Тверь 2001; 24.
19. Обрядов В.П. Ретроградная панкреатохолангиография в диагностике желчнокаменной болезни у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1988; 26.
20. Потапов Л.В., Сидоров А.И. и соавт. Применение эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии при диагностике и лечении холелитиаза. Клиническая хирургия 1987; 62–3.
21. Родионова И.Е. Современные аспекты ведения детей с гепатобилиарной патологией, перенесших ретроградную холангиопанкреатографию. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2001; 25.
22. Петухов В.А., Туркин П.В. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при желчнокаменной болезни: этиопатогенез, диагностика и принципы лечения. Русский Медицинский Журнал 2002; 10(1): 167–8.
23. Tarnasky P., Cunningham J., Cotton P., et al. Pancreatic Sphincter Hypertension Increases the Risk of Post-ERSP Pancreatitis. Endoscopy 1997; 29: 252–7.
24. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. и соавт. Поражение поджелудочной железы при целиакии. Болезни органов пищеварения 2002; 4(1): 10–2.
25. Fagan G. Islet cell hormones and chronic pancreatitis. Probl Gen Surg 1999; 15: 7–16.
26. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Завалин П.А., Коваленко А.А. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у детей: методы диагностики и коррекции (Методические аспекты). М., 2001; 12.
27. Петухов В.А., Кузнецов М.Р., Калашов П.Б. Ферментозаместительная терапия постнекротического панкреатита. Ферментозаместительная терапия в абдоминальной хирургии – мнение специалистов. Материалы IX Всероссийского съезда хирургов (Волгоград, 2000). М., 2000; 14–18.
28. Раков А.Л. Хронический панкреатит: этиология, классификация, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Методические рекомендации. М.; 1999; 24.
29. Kataoba K., Hosoda M., Yasuda H. Assessment of exocrine pancreatic dysfunction in chronic pancreatitis. Digestion 1999; 60(1): 86–92.
30. Особенности фармакотерапии в детской гастроэнтерологии. Под ред. А.М.Запруднова. М., 1998; 84–9.
31. Walters M.P., Littlewood J.M. Pancreatic preparations used in the treatment of cystic fibrosis – lipase content and in vitro release. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10: 433–40.
32. Bruno M.J. et al. Comparative effects of adjuvant cimetidine and omeprazole drying pancreatic enzyme replacement therapy. Dig Dis Sci 1994; 39: 988–92.