

Ю.В. Белоусов, д.м.н., профессор, О.Ю. Белоусова, д.м.н., профессор кафедры педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у детей

Среди заболеваний, сопровождающихся недостаточностью того или иного пищеварительного органа, значительное место занимают болезни, приводящие к развитию хронической недостаточности поджелудочной железы (ПЖ), которая играет огромную роль в деятельности пищеварительной системы и организма ребенка в целом. Состояние эндокринной функции ПЖ определяет возможность развития сахарного диабета. Выпадение или снижение экзокринной функции вызывают нарушения пищеварения (мальассимиляцию), что в свою очередь приводит к метаболическим расстройствам. Протеолитическая активность этого органа оказывает выраженное влияние на естественную резистентность организма при развитии острых кишечных инфекций. Панкреатические ферменты ингибируют белки наружных мембран патогенных бактерий, что лишает их способности проникать в энтероциты.

Кроме того, необходимо иметь в виду, что высокая васкуляризация ПЖ у детей, значительные микроциркуляторные изменения при многих состояниях детского организма также способствуют развитию транзиторных расстройств ПЖ. Поэтому многие заболевания у детей, даже напрямую не связанные с поражением пищеварительной системы, например аллергические состояния, могут сопровождаться нарушениями кишечного переваривания и всасывания в тонкой кишке.

Питание ребенка, особенно первого года жизни, по количественному и качественному составу должно соответствовать выработке ферментов ПЖ. Это необходимо учитывать с первых дней жизни малыша, особенно находящегося на искусственном вскармливании, так как именно у детей, лишенных грудного молока, возможно возникновение диспепсий, обусловленных неадекватностью ферментного статуса качественного составу поступающей пищи. Потенциально возможный дефицит белка в питании детей, особенно младшего возраста, также существенно влияет на функциональную способность ацинарных клеток ПЖ.

Экзокринная недостаточность ПЖ может быть результатом как общего или изолированного снижения выработки ферментов ПЖ, так и следствием нарушения активации ферментов в тонком кишечнике [8].

Общее снижение выработки ферментов ПЖ у детей отмечается при остром и хроническом панкреатите, муковисцидозе, травмах ПЖ, первичном склерозирующем холангите, аномалиях развития ПЖ. Изолированный ферментный дефицит отмечается при врожденной недостаточности липазы, трипсина или амилазы. Наконец, экзокринные расстройства ПЖ могут быть связаны с нарушением активации ферментов в тонком кишечнике, в частности недостаточностью энтерокиназы [1, 5].

Диагностика внешнесекреторной недостаточности ПЖ

В классических случаях клиническая картина внешнесекреторной панкреатической недостаточности представлена следующими симптомами: полифекалия, диарея, панкреатический стул (зловонный, липкий кал сероватого цвета с каплями жира), лиентерия (остатки переваренной пищи в кале). Постепенно отмечается потеря массы тела, часто развивается пищевая аллергия. Однако столь ярко выраженные симптомы в детском возрасте наблюдаются достаточно редко, и сложность диагностики внешнесекреторной панкреатической недостаточности состоит в том, что в большинстве случаев данная патология клинически не проявляется. Это объясняется тем, что компенсаторные возможности ПЖ чрезвычайно велики и позволяют компенсировать недостаток ферментов вплоть до 90% утраты функциональных возможностей [7]. Поэтому для

диагностики внешнесекреторной панкреатической недостаточности необходимо прибегать к лабораторным методам исследования, среди которых различают прямые и непрямые.

Прямые методы включают проведение дуоденального зондирования при стимуляции ПЖ экзогенными гормональными субстанциями (секретин, холецистокинин) или эндогенными нутриентами (жирные кислоты, аминокислоты). Среди прямых методов – секретин-холецистокининовый тест, который по своей специфичности и чувствительности является золотым стандартом. Однако эти методы весьма трудоемкие, инвазивные и дорогостоящие, поэтому малоприменимы в педиатрической практике. Непрямые методы менее точны, но более доступны для повседневного применения. К ним относят: определение активности панкреатических маркеров в сыворотке крови или в моче; копрологический анализ (количественное содержание жира в кале); определение трипсина и хемотрипсина, определение стеатокрита; дыхательные тесты. Последние основаны на том, что принимаемый субстрат с радиоактивной меткой расщепляется под действием панкреатических ферментов, и в выдыхаемом воздухе определяется метаболит. Исследование является достаточно информативным и неинвазивным, однако основано на применении радиоактивных веществ, вследствие чего мало приемлемо в педиатрической практике. Широко используются тесты для выявления поврежденных ацинарных клеток ПЖ, с помощью которых исследуют активность различных ферментов. Они характеризуют прежде всего наличие острого воспалительного процесса в ткани ПЖ. Наиболее распространенным диагностическим методом является определение уровня амилазы в моче и крови. Этот тест технически прост и доступен, но его чувствительность при хроническом панкреатите составляет не более 30%. Кроме того, амилаза не является панкреатоспецифическим ферментом. На повышение ее уровня в биологических жидкостях оказывают влияние и внепанкреатические причины. Для повышения специфичности исследования амилазы в крови необходимо определять не суммарное содержание фермента, а панкреатическую изоамилазу. Более информативным является панкреатоспецифический тест – определение уровней активности липазы и трипсина в крови. Для оценки экзокринной функции ПЖ в повседневной практике также могут использоваться копрограмма и липидограмма кала.

Наиболее информативным и неинвазивным методом выявления внешнесекреторной панкреатической недостаточности является иммуноферментное определение эластазы-1 в кале. Метод высокочувствителен, специфичен и при этом технически прост и может проводиться даже на фоне приема панкреатических ферментов. Однако и этот метод в силу

его относительной дороговизны, к сожалению, пока не нашел широкого применения в педиатрической практике. Кроме того, по мнению некоторых авторов [2, 3], исследование эластазы-1 не всегда позволяет оценить выраженность часто встречающейся относительной недостаточности ПЖ, отмечая при этом состоянии нормальные значения эластазы-1 в кале.

Значение ультразвукового исследования (УЗИ), часто применяемого для диагностики патологии ПЖ, также весьма относительно, поскольку изменения эхогенности органа и увеличение его размеров свидетельствуют прежде всего в пользу реактивного панкреатита или диспанкреатизма (панкреатопатия), как это обычно трактуется клиницистами. С такой трактовкой следует согласиться, так как более точная верификация характера изменений ПЖ становится возможной лишь при использовании ретроградной панкреатохолангиографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, способных выявить морфологические изменения ПЖ и тем самым верифицировать диагноз хронического панкреатита. Однако, с одной стороны, подобные изменения у детей отмечаются достаточно редко, с другой – даже наличие подтвержденного диагноза панкреатита, не говоря уже о реактивном панкреатите и диспанкреатизме, отнюдь не свидетельствует о сопутствующих явлениях внешнесекреторной панкреатической недостаточности, хотя вероятность таковой достаточно велика. Возвращаясь к УЗИ, следует подчеркнуть, что большей информативностью обладают новые, вполне доступные методики УЗИ: метод постпрандиальной ультразвуковой оценки ПЖ, метод количественного определения показателей объема кровотока по верхней брыжеечной артерии до и после пищевой нагрузки.

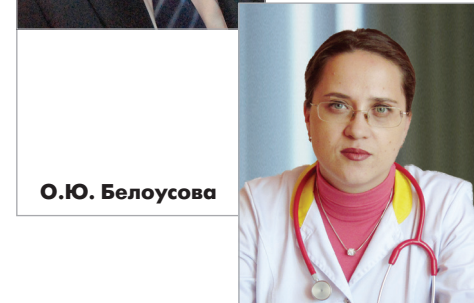
В большинстве случаев практический врач вынужден ориентироваться на показатели копрограммы (стеаторея) и результаты УЗИ, однако они не всегда являются достаточно информативными для выявления панкреатической недостаточности, что подтверждают и наши данные.

Под нашим наблюдением находилось 143 ребенка с морфологически подтвержденным диагнозом хронического неспецифического неязвенного колита (ХННК). Расширенное копрологическое исследование, проведенное у этих больных, выявило различные нарушения кишечного переваривания и всасывания лишь у отдельных детей: креаторея – 8 детей (5,69%), амилорея – 7 детей (4,89%). Стеаторея первого или второго типов выявлена лишь у 13 детей (9,09%). При этом стеаторея с нейтральным жиром, как первый и основной признак панкреатической недостаточности, была выявлена лишь у 6 детей (4,19%).

Означает ли это, что хронический колит в периоде обострения только у 4,19% детей сопровождается внешнесекреторной



Ю.В. Белоусов



О.Ю. Белоусова

панкреатической недостаточностью? Безусловно, нет, так как есть все основания предполагать, что более углубленные исследования в этом направлении (прежде всего эластазный тест) позволили бы дополнительно выявить детей с той или иной степенью панкреатической недостаточности, потому что ХННК – одно из немногих заболеваний, являющихся причиной вторичного его развития (целиакия, воспалительные заболевания кишечника, аллергическая энтеропатия, сахарный диабет, синдром Шегрена, парентеральное питание, квашиоркор).

Следует заметить, что клинические признаки, которые могли быть истолкованы как внешнесекреторная панкреатическая недостаточность (неустойчивый стул, тошнота, периодическая боль в верхнем отделе живота), отмечались лишь у 3 из 13 (23%) детей с явлениями стеатореи первого или второго типа и у 45 из 143 (31%) детей без явлений стеатореи. Увеличение в размерах (или) повышение эхогенности ПЖ при УЗИ имело место у 18 (12,6%) детей – ни в одном случае стеатореи не выявлено.

Это подтверждает относительность клинических и ультразвуковых критериев панкреатической недостаточности и определяет необходимость проведения более информативных исследований для ее верификации (прежде всего эластазного теста) по следующим показаниям [4]: хроническая диарея (в том числе аллергическая энтеропатия, целиакия, воспалительные заболевания кишечника; боли в животе и (или) диспепсические расстройства в сочетании с белково-калорийной недостаточностью; стеаторея; рецидивирующие боли в верхних отделах живота, типичные для панкреатита; заболевания билиарной системы в сочетании с хронической гастродуоденальной патологией и нарушениями моторики).

Коррекция внешнесекреторной недостаточности ПЖ

Оптимальная коррекция внешнесекреторной недостаточности ПЖ осуществляется назначением соответствующего питания и ферментных препаратов. Младшим детям необходимо сохранение грудного вскармливания или использование адаптированных питательных смесей, содержащих панкреатические ферменты. В старшем возрасте ребенку назначается диета с физиологическим содержанием белка – от 80 до 120 г/сут в виде легкоусвояемых продуктов (молочные блюда, яйца, нежирные сорта мяса и рыбы), углеводов (250–300 г/сут высокомолекулярных полисахаридов) и ограничением жиров до 55–60 г/сут за счет уменьшения количества животных жиров и использования хорошо переносимых растительных, не вызывающих значительного усиления панкреатической секреции. При этом соблюдается принцип частого питания небольшими порциями

(протертый вариант диеты № 5п), что подразумевает употребление протертых каш и овощных супов, овощных пюре, протертого сыра, молочного киселя. Постепенно в меню включаются паровые фрикадели и котлеты, отварная рыба, свежие овощи и фрукты по 30-50 г на порцию, которые добавляются обычно к кашам, а в дальнейшем — фруктовые и овощные соки. Если четко фиксируемого обострения внешнесекреторной недостаточности (например, обострение хронического панкреатита) не регистрировалось, ребенок сразу может получать непротертый вариант диеты № 5п, которая предусматривает более широкий рацион, но исключает употребление крепких наваров, мясных и рыбных бульонов, жирных сортов мяса и рыбы, жареных и копченых продуктов, грубой клетчатки, острых закусок и блюд, консервов, сдобного теста, свежего хлеба, холодных напитков, мороженого. При этом диета должна быть максимально индивидуализирована с учетом возраста и личностных особенностей больного ребенка и наличия у него сопутствующей патологии.

Рациональный подбор заместительной терапии представляет определенную сложность, так как ряд ферментных препаратов характеризуются технологическими (отсутствие специальных детских форм, поэтому перед употреблением препараты приходится дробить) и фармакологическими недостатками, низкой интралюминарной активностью. Именно поэтому выбор ферментного препарата является наиболее важным в коррекции внешнесекреторной панкреатической недостаточности [6]. Из большого числа предлагаемых ферментных препаратов при экзокринной недостаточности ПЖ следует отдавать предпочтение прежде всего формам, не содержащим желчи и экстракты слизистой оболочки желудка. Оправдано назначение панкреатина, причем предпочтительнее минимикросферические препараты, растворяющиеся в тонкой кишке при pH 5 и выше и хорошо смешивающиеся с пищевым химусом (Креон). Важным условием успешной терапии является оптимальное содержание в препарате липазы, особенно учитывая ее нестабильность при транзите после приема пищи (сохраняется только 8% липазной активности панкреатина в кишечнике). Ферментный препарат не должен содержать желчи и инактивироваться в кислом содержимом желудка.

Перечисленным требованиям отвечает Креон, содержащий в физиологической пропорции липазу (причем соотношение активного кофермента колипазы к липазе составляет 1,9), фосфолипазу, амилазу, трипсин, химотрипсин, эластазу, коллагеназу, карбоксипептидазу А и карбоксипептидазу В. Креон характеризуется быстрым и равномерным распределением активного вещества в желудке с полной его защитой от инактивации кислотой желудочного сока. Это достигается путем наполнения желатиновой капсулы минимикросферами панкреатина, покрытыми энтеросолюбильной оболочкой. Растворяясь в желудке за несколько минут, капсула освобождает минимикросферы диаметром 1,1-1,2 мм, которые остаются резистентными к действию желудочного сока в течение двух часов. Минимикросферы равномерно смешиваются с желудочным химусом и эвакуируются в тонкий кишечник, где быстро растворяются в щелочной среде, освобождая ферменты. В настоящее время, по мнению большинства гастроэнтерологов, именно Креон является наиболее эффективным и безопасным препаратом из группы панкреатических ферментов, что определяет его выбор для лечения больных с экзокринной недостаточностью ПЖ.

Расчет дозы Креона производится по липазе. Для стартовой терапии у детей обычно достаточно 1000 ЕД липазы на 1 кг массы в сутки, при недостаточной эффективности дозу повышают в 2 раза, затем подбирают индивидуально. Критерием адекватности дозы является исчезновение диспепсических расстройств и достаточная прибавка массы тела. Суточную дозу делят на все приемы пищи в соответствии с ее количеством, обычно большую часть дозы дают в обед. Возможность вскрытия капсулы и приема необходимого количества микросфер с небольшим объемом воды позволяет применять Креон в любом возрасте. Длительность ферментотерапии может варьировать с учетом степени панкреатической недостаточности и соблюдения больными диеты. При незначительной

степени панкреатической недостаточности для восстановления внешнесекреторной функции ПЖ курс панкреатических ферментов может быть ограничен несколькими неделями (месяцами), при затяжном течении хронического панкреатита ферментные препараты приходится принимать длительно. При возможности проведения эластозного теста показания к продолжению или прекращению лечения значительно объективизируются.

В педиатрии очень актуален вопрос безопасности терапии. Безопасен ли прием высокоэффективных препаратов панкреатических ферментов? Не угнетают ли они собственную экзокринную функцию поджелудочной железы? Многолетний опыт применения Креона, представленный в данной публикации,

подтверждает высокий уровень безопасности препарата. Мнение о формировании «ленивой поджелудочной» после длительного приема Креона мы считаем совершенно необоснованным. Подобного мнения придерживается и профессор С.В. Бельмер (Россия), данные его исследований указывают на возможность безопасного длительного назначения Креона детям.

Таким образом, проблема пищеварительной недостаточности поджелудочной железы, несмотря на многообразие причин и аспектов, имеет четкие диагностические критерии и отработанные пути коррекции благодаря применению высокоэффективных препаратов панкреатических ферментов.

37



Креон®

Панкреатин в минимикросферах™

В надежных руках

ВСЕ ЛУЧШЕЕ — ДЕТЯМ



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ КРЕОН® 10 000, КРЕОН® 25 000, КРЕОН® 40 000

Регистрационное свидетельство № UA/9842/01/01; № UA/9842/01/02; № UA/9842/01/03

Состав лекарственного средства:
Креон® 10 000: капсула содержит 150 мг панкреатина с гастрорезистентными гранулами (минимикросферами), которые имеют ферментативную активность (липазы 10000 ед. ЕФ, амилазы 8000 ед. ЕФ и протеазы 600 ед. ЕФ);
Креон® 25 000: 1 капсула содержит 300 мг панкреатина с гастрорезистентными гранулами (минимикросферами), которые имеют ферментативную активность (липазы 25000 ед. ЕФ, амилазы 18000 ед. ЕФ и протеазы 1000 ед. ЕФ);
Креон® 40 000: 1 капсула содержит 400 мг панкреатина с гастрорезистентными гранулами (минимикросферами), которые имеют ферментативную активность (липазы 40000 ед. ЕФ, амилазы 25000 ед. ЕФ и протеазы 1600 ед. ЕФ);
Лекарственная форма. Капсулы твердые с гастрорезистентными гранулами.
Код АТХ A09A A02. Препараты, улучшающие пищеварение, включая ферменты. Полиферментные препараты.

Показания для применения. Недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы у взрослых и детей, которую вызывает: муковисцидоз; хронический панкреатит; панкреатэктомия; гастрэктомия; рак поджелудочной железы; операции с наложением желудочно-кишечного анастомоза (например гастростомия по Биллрот II); обструкция панкреатического или общего желчного протока (например, опухоль); синдром Швахма-

на-Даймонда; подострый панкреатит; и другие заболевания, которые сопровождаются экзокринной недостаточностью поджелудочной железы.

Противопоказания. Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата.

Особые предосторожности. У больных муковисцидозом, которые принимали высокие дозы других препаратов панкреатина, наблюдались сужения илеоцекального отдела кишечника и толстой кишки (фиброзирующая колонопатия), а также колит, но при проведении контролируемых исследований не обнаружено доказательств связи между приемом препарата Креон® и возникновением фиброзирующей колонопатии. Однако в качестве профилактической меры рекомендовано в случае появления необычных абдоминальных симптомов или изменения характера симптомов основного заболевания исключить возможность поражения толстой кишки, особенно если пациент принимает больше 10000 ЕД липазы/кг/сут.

Применение в период беременности или кормления грудью. Препараты следует с осторожностью назначать беременным женщинам. Нет противопоказаний относительно применения ферментов поджелудочной железы женщинам в период кормления грудью.

Дети. Креон® можно применять детям.

Способ применения и дозы. Дозирование препарата базируется на индивидуальных потребностях больного и зависит от степени нарушения пищеварения и состава еды. Препараты рекомендуются принимать во время еды или сразу после приема пищи. Капсулы следует глотать целиком, не разламывая, а

минимикросферические гранулы — не разжевывая, и запивать достаточным количеством жидкости или употребить с легкой закуской. Если капсулу нельзя проглотить целиком (дети и лица пожилого возраста), ее можно раскрыть и добавить минимикросферические гранулы к жидкой пище, которая не требует разжевывания, например к яблочному пюре, или к жидкости с нейтральной или слабосидкой средой (йогурт, тертое яблоко и другие). Такую смесь следует принимать немедленно и не хранить.

Во время лечения препаратами Креон® 10000, Креон® 25000, Креон® 40000 очень важным является употребление достаточного количества жидкости, особенно в период ее повышенной потери. Дефицит жидкости может усилить запоры.

Дозирование при муковисцидозе: начальная доза для детей до 4-х лет составляет 1000 ЕД липазы на килограмм массы тела во время каждого приема пищи и для детей в возрасте от 4-х лет — 500 ЕД липазы на килограмм массы тела во время каждого приема пищи. Поддерживающая доза для большинства пациентов не должна превышать 10000 ЕД липазы на килограмм массы тела в сутки.

Дозирование при других видах экзокринной недостаточности поджелудочной железы: обычная начальная доза составляет от 1000 до 25000 ЕД липазы во время каждого основного приема пищи. В соответствии с общепринятой клинической практикой считается, что с едой следует употребить по меньшей мере от 20000 до 50000 ЕД липазы. Доза для приема во время основных приемов пищи (завтрака, обеда или ужина) может быть от 25000 до 80000 ЕД липазы, а при дополнительном легком питании между основными приемами пищи — от 5000 до 25000 ЕД липазы.

Побочные эффекты. По данным клинических исследований, общая частота побочных реакций во время приема панкреатина не отличалась от таковой при приеме плацебо. Часто отмечались боль в животе, тошнота, рвота, запоры и вздутие живота. Нечасто встречались кожные аллергические реакции или реакции гиперчувствительности (зуд, крапивница).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Сообщения о взаимодействии с другими препаратами или о других формах взаимодействия отсутствуют.

Категория отпуска. Без рецепта.

Полная информация о препарате содержится в инструкции для медицинского применения.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ.

Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в представительство компании «Абботт Продактс ГмбХ» по телефону +38 044 498 60 80.

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании «Абботт Продактс ГмбХ»:
01032, г. Киев, ул. Жилианская, 110.

Представительство «Абботт Продактс ГмбХ» в Украине.
01032, г. Киев, ул. Жилианская, 110.
Тел.: (+38 044) 498-60-80, тел./факс: (+38 044) 498-60-81



Abbott
A Promise for Life