

# Возрастные аспекты хронического панкреатита

**Развитие медицинской науки дает возможность по-новому посмотреть на патофизиологию и патогенез различных заболеваний. Однако на практике при внедрении новых стратегий врачи сталкиваются с большим количеством вопросов, которые требуют обсуждения на различных уровнях. Примером обсуждения актуальных для педиатра практических вопросов с помощью современных возможностей телекоммуникации может служить региональная научно-практическая конференция «Противоречивые вопросы детской гастроэнтерологии», которая состоялась 6 марта во Львове. В рамках конференции был проведен телемост с президентом Ассоциации детских гастроэнтерологов Санкт-Петербурга, заведующей кафедрой гастроэнтерологии ФПК и ПП Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, доктором медицинских наук, профессором Еленой Александровной Корниенко. В докладе «Новые факторы риска хронического панкреатита» она рассмотрела актуальные для каждого педиатра вопросы патологии поджелудочной железы (ПЖ).**

— Патология ПЖ остается одним из самых сложных разделов гастроэнтерологии, поскольку ее симптомы могут быть сходными с другими заболеваниями, а точная верификация затруднена вследствие ограниченных возможностей диагностики. Согласно современным представлениям хронический панкреатит (ХП) — это непрерывный и рецидивирующий воспалительный процесс в тканях ПЖ. ХП у детей и взрослых является полиэтиологическим заболеванием, однако структура причин, вызывающих развитие ХП, в зависимости от возраста может существенно отличаться.

Факторы риска ХП делят на две большие группы: экзогенные и эндогенные. К наиболее распространенным экзогенным факторам у взрослых относятся злоупотребление алкоголем, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), инфекционные процессы (чаще вирусной этиологии), ятрогенное влияние (лекарственные средства). Согласно результатам международных эпидемиологических исследований наиболее значимой причиной ХП среди взрослого населения является употребление алкоголя. Влиянию этого фактора наиболее подвержены мужчины. Впрочем, этот фактор в настоящее время становится преобладающим и в подростковом возрасте, что связано с так называемым пивным алкоголизмом среди подростков. При сочетании воздействия алкоголя и никотина риск возникновения ПЖ возрастает до 90%. Курение является не менее важным фактором риска развития панкреатита, чем потребление алкоголя. Считается, что риск возникновения ХП резко возрастает, если человек выкуривает от 12 пачек сигарет в месяц.

У детей в структуре причин, приводящих к панкреатитам, на первое место выходят идиопатический панкреатит (22%), системные заболевания (20%), травмы (18%), пороки развития ПЖ и билиарного тракта (10%). В детском возрасте одной из ведущих причин возникновения панкреатита являются инфекции, в первую очередь вирусной этиологии (эпидемический паротит, энтеровирус, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, корь, краснуха и гепатит А) и травмы.

Механизм действия алкоголя заключается в воздействии на клеточные мембраны ПЖ и усилении активности лизосомальных ферментов. Кроме того, метаболиты этанола (эфирные свободных жирных кислот) активируют секрецию ферментов без увеличения выработки сока ПЖ, в результате чего активность среды внутри ПЖ резко повышается, что в конечном итоге приводит к воспалительным и фиброзным изменениям в ПЖ.

К эндогенным факторам ХП следует отнести генетические нарушения. В норме в полости кишечника под действием кишечной энтерокиназы трипсиноген переходит в трипсин, который активирует остальные ферменты (химотрипсиноген в химотрипсин, проэластазу-2 в эластазу-2, калликреиноген в калликреин). Однако в 20% случаев ХП катионный трипсиноген (не более 50% всего трипсиногена в секрете ПЖ) может самоактивироваться в ПЖ при мутациях гена PRSS1 или SPINK1. Также в нескольких исследованиях была показана тесная связь между ХП и муковисцидозом. В первую очередь это обусловлено мутацией гена CFTR. В результате его изменений происходит нарушение транспорта бикарбонатов (основной составляющей жидкой части панкреатического сока), что приводит к снижению pH и активности трипсина. В таких условиях также наблюдается нарушение функции литостатина, и в панкреатических протоках могут образовываться мелкие камни, которые усиливают воспалительные процессы.

Аутоиммунные воспалительные процессы также могут служить отправной точкой для развития ХП. Аутоиммунный панкреатит (АП) относится к числу малоизученных заболеваний и представляет собой ХП, который сопровождается аутоиммунным воспалением тканей ПЖ с прогрессирующим фиброзом и функциональной недостаточностью. Согласно результатам исследований, проведенных в клинике Мейо (США), АП отмечается преимущественно у лиц пожилого возраста, и его частота составляет 5-6% случаев среди взрослого населения. Однако АП может встречаться и у детей. По данным нашей клиники,

из 48 обследованных детей с ХП в четырех случаях был выявлен АП, при этом в половине случаев он был вторичным. Вторичный ХП развивается на фоне воспалительных заболеваний кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), желчевыводящих протоков (первичный склерозирующий холангит) или других аутоиммунных процессов (ревматоидный артрит, болезнь Шегрена). Клиническая картина АП неспецифична и варьируема, могут определяться признаки холестаза, при этом болевой синдром не выражен. В 50% случаев АП у детей развивается сахарный диабет (СД) 1 типа. Могут определяться внепанкреатические очаговые поражения (легких и канальцев почек), которые характеризуются отложением IgG4-плазмочитов. Первичный и вторичный АП отличаются по клиническому течению. Латентное течение характерно для взрослых пациентов и чаще наблюдается при вторичном АП. Отсутствует болевой синдром, однако отмечаются слабые диспепсические расстройства. Биохимические показатели крови (панкреатическая амилаза крови) могут быть в норме. Первичный АП протекает с выраженным болевым синдромом, диспепсическими нарушениями, повышением уровня амилазы в крови и часто сопровождается развитием латентного СД. Диагноз АП устанавливают на основании следующих маркеров: повышение уровней IgG4 в крови, антител к карбоангидразе II, лактоферрину, гладкой мускулатуре и антинуклеарных антител. Морфологические изменения связаны с лимфоплазмоинфильтрацией, иногда обнаруживаются эпителиоидные гранулемы, внутридольковые перегородки утолщаются за счет миофибробластов и лимфоцитарной инфильтрации. С помощью компьютерной томографии (КТ) выявляют увеличение и уплотнение ПЖ, может проследиваться сужение и уплотнение вирсунгова протока, уплотнение капсулы ПЖ.

Японское панкреатическое общество в 2006 г. разработало критерии для постановки диагноза АП (методы визуализации и иммунологические тесты). Также очень важным фактором диагностики является хороший терапевтический эффект от применения глюкокортикоидов. Для постановки диагноза достаточно одного метода визуализации и одного иммунологического анализа.

## Клинический пример

**Девочка 4 лет**, поступила в клинику с жалобами на боли в животе, преимущественно в области пупка. Рвота с примесью желчи, стул оформленный, температура тела нормальная, жалобы в течение суток. Состояние тяжелое, вялая, сознание ясное. На момент осмотра: кожа бледная, чистая, отмечается мраморный рисунок в дистальных отделах конечностей; слизистые сухие, язык обложен белым налетом; небольшая тахикардия, артериальное давление в норме; живот мягкий, умеренно болезненный в области пупка; отмечается реакция на глубокую пальпацию в зоне Шоффара; печень и селезенка не увеличены, стул после клизмы оформленный, мочеиспускание не нарушено. Из анамнеза: третий приступ в течение года, оба предыдущих протекали аналогично. Во время предыдущих приступов отмечалось повышение амилазы крови, при первом до 316 ед/л (норма до 125 ед/л), при втором до 1197 ед/л. Ранний анамнез без особенностей, пациентка развивалась соответственно возрасту, периодически отмечались аллергические реакции на цитрусовые и пенициллин. У близких родственников панкреатита и СД не было. Клинический анализ крови: лейкоцитоз, нейтрофилез, СОЭ 20 мм/ч, амилаза крови 1500 ед/л. Остальные биохимические показатели в норме. По данным УЗИ брюшной полости ПЖ увеличена в размерах, особенно хвостовой отдел, структура однородная, эхогенность повышена, капсула четко структурирована, неровная; вирсунгов проток расширен, желчный пузырь умеренно увеличен, внутривисцеральных образований нет. Эластаза-1 в кале снижена до 92 мг/г. При иммунологическом обследовании: IgG4 1,6 мг/мл (в норме 0,1-0,8 мг/мл). Антинуклеарные и антитела к ДНК в пределах нормы, антитела к островковым клеткам ПЖ 1:10 (в норме 1:5), что свидетельствует в пользу латентного СД, антиорганные антитела к ПЖ — 2,5 (норма 1,1).



**Диагноз:** Хронический аутоиммунный панкреатит, угрожаемое состояние по СД.

**Лечение:** в острый период назначалась инфузионная терапия, октреотид, пентоксифиллин, антибиотики, анальгетики, прокинетики. Учитывая этиологию, был назначен преднизолон из расчета 1 мг/кг/сут и Креон 2 тыс. ЕД/кг/сут. Через 2 недели на фоне гормонотерапии состояние значительно улучшилось, амилаза крови снизилась до 58 ед/л, нормализовались дневные колебания уровня глюкозы. При УЗИ: ПЖ возвратилась к нормальным размерам, вирсунгов проток не визуализировался. После постепенного снижения дозы преднизолона на протяжении 6 мес состояние оставалось удовлетворительным, но затем, спустя 2 мес, пациентка была вновь госпитализирована с приступом ХП. На УЗИ отмечалось увеличение ПЖ, неравномерная эхогенность с участками фиброза, расширение вирсунгова протока, амилаза увеличилась до 1800 ед/л, отмечалось снижение уровня эластазы-1. После МРТ с панкреатохолангиографией изменения протоков ПЖ не выявили, была вновь начата терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут. Учитывая снижение функциональной активности ПЖ, был также назначен Креон в дозе 20 тыс. ЕД/кг/сут. На фоне лечения, по данным УЗИ, размеры ПЖ уменьшились до нормальных, но уровень амилазы оставался повышенным. Учитывая рецидивирующий характер заболевания после отмены преднизолона, был назначен меркаптопурин в дозе 1 мг/кг/сут. На фоне приема меркаптопурина и Креона обострений ХП не было. Уровень амилазы возвратился к нормальным значениям.

К современным методам диагностики ХП относятся КТ, МРТ, холангиопанкреатография, эндосонография ПЖ, реже ретроградная холангиопанкреатография. Эндосонография является наиболее достоверным методом диагностики ХП, поскольку исследование осуществляется непосредственно через стенку двенадцатиперстной кишки, что позволяет хорошо рассмотреть структуру и капсулу ПЖ, определить очаговый фиброз, сужение или расширение вирсунгова протока. Также этот метод позволяет провести прицельную биопсию и дальнейшее морфологическое исследование. Биопсия у детей выполняется с целью дифференциальной диагностики с онкологическими заболеваниями, однако данный метод имеет ограничения. В первую очередь он противопоказан пациентам младше 10 лет, так как диаметр аппарата не позволяет использовать его у маленьких детей.

Экзокринную недостаточность ПЖ устанавливают по копрограмме (наличие стеатореи). Однако этот метод не очень чувствителен и только при значительной недостаточности ПЖ может давать положительную реакцию. Более чувствительным является простой и точный метод — исследование эластазы-1 в кале, поскольку она не разрушается, характерна только для человека, кроме того, прием ферментных препаратов не отражается на результатах исследования.

Современная классификация предполагает деление панкреатитов на ХП, сопровождающийся снижением экзокринной функции ПЖ, рецидивирующий панкреатит (РП) и дисфункцию сфинктера Одди (ДСО) по панкреатическому типу.

Алгоритм постановки диагноза ХП включает следующие методы: при наличии клинической картины ХП желательное проведение эндосонографии и определение эластазы-1 в кале. Если обнаружены изменения при визуализации и экзокринная недостаточность, подтверждается диагноз ХП. При наличии экзокринной недостаточности, но отсутствии структурных изменений ПЖ устанавливают диагноз РП. Если присутствует клиника, но отсутствуют признаки при эндосонографии при нормальной экзокринной функции, устанавливается диагноз ДСО.

При ДСО по панкреатическому типу наблюдается сходная с ХП клиническая картина. Основными причинами возникновения данной патологии могут быть дуоденит, лямблиоз, дуоденальная гипертензия, дисфункция билиарного

тракта и воспаление дуоденального сосочка. Согласно Римским критериям ДСО сопровождается эпизодами панкреатических болей с локализацией в эпигастрии, иррадирующих в спину, продолжительностью более 30 мин, повторяющихся с разной частотой. Боль носит постоянный характер (не схваткообразная), интенсивная, не уменьшается после акта дефекации, приема антацидов, изменения положения тела в пространстве, может сопровождаться незначительным или нестойким повышением уровня амилазы в крови. При этом не определяются структурные изменения ПЖ и желчевыводящих путей, в то время как диагноз ХП устанавливается только при наличии структурных нарушений и экзокринной недостаточности ПЖ. Для определения структурных изменений в ПЖ используют рутинное УЗИ брюшной полости.

Структуру панкреатита в детском возрасте можно показать на примере клинического наблюдения 102 детей с клиническими симптомами ХП, проводившегося на базе кафедры гастроэнтерологии ФПК и ПП Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии. Всем пациентам выполняли клинический и биохимический анализ крови, трехкратное копрологическое исследование, эндоскопическое исследование (ФГДС),



УЗИ органов брюшной полости с исследованием сократительной способности желчного пузыря и измерением размеров ПЖ натощак и постпрандиально. Для более точной оценки структурных изменений железы пациентам была проведена эндосонография. Для оценки внешнесекреторной функции ПЖ у всех больных исследован уровень эластазы-1 в кале. Критерием внешнесекреторной недостаточности считалось снижение уровня эластазы-1 в кале ниже 200 мг/г.

Диагноз ХП был установлен у 10 больных, РП — у 38, ДСО — у 54. РП характеризовался выраженным болевым синдромом. У детей с ХП чаще отмечалось острое начало заболевания. При ХП и РП у всех пациентов наблюдались диспепсические расстройства. При сравнении фоновых заболеваний при ХП, РП и ДСО первым двум были свойственны патологии билиарного тракта (ЖКБ, аномалии желчного пузыря) и ожирение. При ДСО чаще отмечалась гастродуоденальная патология.

Таким образом, характер клинической картины при ХП со снижением функции и РП очень сходны. Предполагается, что у детей это разные стадии одного заболевания, имеющие различные проявления. Повышение амилазы чаще отмечается при РП, тогда как снижение эластазы-1 — при ХП. Необходимо отметить, что несовпадение результатов УЗИ и эндосонографии отмечается почти у половины пациентов. Фиброз ПЖ по данным эндосонографии наблюдается при ХП в 100% случаев, при РП — в 70%.

Из результатов проведенного исследования следует, что ХП — не редкость в детском возрасте; обследование при панкреатогенной клинической картине необходимо проводить, основываясь на современных методах; РП и ХП имеют сходную этиологию и являются стадиями одного заболевания; ДСО является вторичным нарушением на фоне дуоденальной патологии и патологии билиарной системы.

Исходя из этого, были предложены основные и дополнительные критерии постановки диагноза ХП и РП для детского возраста. Основные критерии: повторяющиеся на протяжении не менее года эпизоды болей в животе с локализацией в проекции ПЖ; ранее диагностированный острый панкреатит; снижение эластазы-1 в кале ниже 200 мг/г; изменение структуры ПЖ по данным современных методов визуализации. Дополнительные критерии: изменения ПЖ по данным обычного УЗИ, стеаторея нейтральным жиром, повышение уровня панкреатической амилазы и липазы в крови, связь болей в животе (тошноты, рвоты) с приемом жирной обильной пищи, СД, ЖКБ, аномалии желчевыводящих путей, ожирение, белково-калорийная недостаточность. Для постановки диагноза достаточно одного основного критерия или как минимум трех дополнительных.

Важное значение в лечении ХП, сопровождающегося функциональной недостаточностью, в современных условиях придается заместительной ферментной терапии. При РП необходимым звеном лечения является подавление функции ПЖ; в этом случае обязательным становится

назначение антисекреторной и ферментной терапии. В случае с ДСО достаточно только применения спазмолитиков.

В острый период ХП используются два механизма подавления секреторной активности желудка. В первом случае подавляют секрецию гормона секретина, выработка которого стимулируется в ответ на продукцию соляной кислоты. Второй механизм связан с подавлением выработки холецистокинина, образующегося в ответ на поступление жиров и пептидов в просвет двенадцатиперстной кишки. Применение ингибиторов протонной помпы или  $H_2$ -гистаминоблокаторов приводит к уменьшению выработки панкреатина и снижению панкреатической секреции. Указанные препараты показаны в острый период ХП. Ферментная терапия также рекомендована в острый период и назначается, как только больной начинает получать пищу. В острый период используют высокие дозы ферментов, не менее 2-3 тыс. ЕД липазы на 1 кг массы тела. В дальнейшем при сохранении болевого синдрома ферментную терапию можно продолжать до полного его устранения и достижения функционального покоя ПЖ. Ранее считалось, что длительная заместительная ферментная терапия может приводить к отключению ПЖ, однако по результатам ряда исследований (Захарова Н.В., Симоненков В.И., 2000) снижение функции отмечалось только в начале лечения (к третьей неделе) и восстанавливалось до нормальных значений к третьему месяцу. Количество и концентрация ферментов должны составлять 5-10% от нормальных показателей стимулированной панкреатической секреции (3-10 г панкреатина, 45-150 тыс. ЕД липазы в сутки у взрослых, у детей стартовая доза составляет 1-2 тыс. ЕД/кг липазы в сутки). Эту дозу распределяют равномерно между приемами пищи, при этом одноразовая доза зависит от количества принимаемой пищи: если потребляется большое количество, тогда доза больше, при меньшем количестве получаемой пищи доза может снижаться в два раза. Препараты необходимо принимать в начале еды. Основными требованиями к ферментным препаратам служат: достаточная активность липазы в препарате, кислотоустойчивость, соотношение колипаза/липаза



не ниже 1, растворимость при pH 5,5 и выше, размер микросфер менее 1,4 мм. Важно отметить, что диаметр сфер более 1,4 мм не позволяет препарату проходить через привратник до эвакуации жидкости и мелких частиц пищи из полости желудка. Микросферический препарат Креон соответствует всем предъявляемым требованиям. Капсула, вскрываясь в полости желудка, высвобождает микросферы, которые вместе с пищей попадают в двенадцатиперстную кишку, что обеспечивает лучший контакт и взаимодействие с пищей и способствует ее оптимальному перевариванию. Минимикросферы препарата Креон имеют наибольшую поверхность соприкосновения с пищей.

Спазмолитики показаны при ДСО, а также в остром периоде ХП с выраженным болевым синдромом. В настоящее время при гастродуоденальной патологии хорошо себя зарекомендовал препарат из группы миотропных спазмолитиков — Дuspatalin. Препараты разрешены к применению с 10 лет. Избирательно действует на билирный тракт (селективно выше в 20-40 раз по сравнению с папаверином относительно влияния на сфинктер Одди), обладает оптимальным сочетанием спазмолитического и прокинетического эффектов (устраняет спазм и не вызывает атонии кишечника), за счет современной лекарственной формы происходит постепенное высвобождение действующего вещества. К преимуществам препарата также следует отнести удобство в применении — по 1 капсуле (200 мг) 2 раза в сутки.

\*\*\*

Таким образом, ХП нередко встречается в детском возрасте. Его диагностику следует проводить, основываясь на современных методах визуализации (в том числе эндосонографии) и определении экзокринной функции (содержание эластазы-1 в кале). РП и ХП имеют сходную этиологию и проявления и, вероятно, являются стадиями одного заболевания, поэтому можно говорить о ХП с нормальной и сниженной экзокринной функцией ПЖ. ДСО является вторичным нарушением на фоне гастродуоденальной патологии и патологии билиарной системы. Учитывая клиническую картину и патогенез ХП и РП,

в обоих случаях показана ферментная терапия с использованием препарата Креон, тогда как при ДСО в первую очередь назначается спазмолитическая терапия (Дuspatalin).

#### Мнение эксперта: вопросы и ответы

Доклад вызвал большой интерес у слушателей, и после выступления были заданы вопросы, которые касались особенностей лечения ХП и назначения ферментных препаратов у детей.

#### — Как часто встречаются безболевые формы ХП при выраженной внешнесекреторной недостаточности?

— Классическая клиника ХП чаще всего протекает с болевым синдромом. Однако могут наблюдаться и безболевые формы, причем у детей они встречаются чаще, чем у взрослых, особенно в случае АП. Это усиливает сходство АП с муковисцидозом, при котором болевой синдром отсутствует, но имеется выраженная функциональная недостаточность. Нередки случаи, когда ХП сопровождается атипичным болевым синдромом, в связи с чем заболевание длительное время не диагностируют и не проводят адекватную терапию.

#### — Могут ли панкреатиты быть осложнением детских вирусных заболеваний?

— Вирусные инфекции, в том числе детские, могут выступать провоцирующими факторами развития ХП. В первую очередь это эпидемический паротит, энтеровирусная (Коксаки) инфекция, вирусные гепатиты и Эпштейн-Барр вирусная инфекция.

#### — Когда для постановки и подтверждения диагноза ХП следует использовать биопсию ПЖ?

— Биопсия ПЖ используется крайне редко и только в тех случаях, когда необходимо провести дифференциальную диагностику с онкологической патологией. В других случаях эта процедура не проводится, так как при ее выполнении существует высокий риск осложнений (постбиопсийный панкреатит, кровотечения, перфорация петель кишечника), кроме того, в настоящее время существует хорошая альтернатива этому методу в виде сонографии ПЖ.

#### — При какой патологии, кроме ХП, возможно использование ферментных препаратов у детей и в каких дозировках?

— Ферментные препараты (Креон) назначают детям при различных врожденных заболеваниях ПЖ, воспалительных заболеваниях кишечника (целиакия, хронические энтериты и синдром раздраженного кишечника), затяжном течении кишечного синдрома после перенесенной кишечной инфекции, упорном энтероколите и дисбиозе. Действие препарата основано на нормализации внутрикишечной среды и регуляции работы ПЖ, что способствует восстановлению функционального состояния ЖКТ в целом.

Кроме того, на базе нашей кафедры изучались бактерицидные свойства внутрикишечной среды. Согласно полученным результатам при использовании препарата Креон без применения антибактериальных препаратов бактерицидность увеличивалась.

Аллергическая патология часто сопровождается вовлечением ЖКТ (различные функциональные нарушения), поэтому назначение Креона улучшает работу кишечника. Также на фоне применения ферментных препаратов уменьшаются аллергические проявления за счет расщепления сложных белковых фракций содержимого кишечника, что значительно снижает антигенную нагрузку на организм в целом.

#### — Какое место в лечении ХП занимает антибиотикотерапия?

— В остром периоде ХП при риске развития тяжелых осложнений возможно назначение антибиотиков, также антибиотики следует применять при остром панкреатите.



Подготовил Владимир Савченко