

О.Ю. Белоусова, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри педіатричної гастроентерології та нутриціології,
І.Г. Солодовниченко, к. мед. н., доцент, Харківська медична академія післядипломної освіти

Формування й оптимальна корекція зовнішньосекреторної панкреатичної недостатності у дітей

Основною особливістю дитячої гастроентерології порівняно з лікуванням захворювань травного тракту у дорослих є те, що педіатри, на відміну від лікарів-терапевтів, значно обмежені у виборі як діагностичних методик, так і лікарських препаратів, оскільки не всі підходи, які використовуються в гастроентерологічній практиці у дорослих, можна застосувати у дітей. І особливо яскраво ці відмінності проявляються при захворюваннях підшлункової залози (ПЗ).

На сьогодні захворювання ПЗ залишаються найменш вивченою темою у загальній гастроентерології. Це насамперед зумовлено тим, що ПЗ, яка виконує функцію основної сполучної ланки між ендокринною і травною системами, є унікальним органом навіть для такої складної багаторівневої біологічної системи, як організм людини. Саме ПЗ виконує функції контролю енергетичного обміну, надходження пластичних речовин і синтезу енергії від моменту споживання їжі до моменту внутрішньоклітинного синтезу АТФ і, відповідно, відіграє важливу роль у регулюванні захисно-приспосувальних механізмів. Потенційна дисфункція ПЗ із формуванням гострої або хронічної внутрішньозовнішньосекреторної недостатності у пацієнтів із патологією будь-якого генезу є додатковою прогностичною несприятливою ознакою для збереження життєздатності людського організму у будь-який віковий період. При цьому анатомо-топографічні особливості розташування такого важливого органа є досить несприятливими для рутинного медичного спостереження та інструментального обстеження — секрет ПЗ отримати складно, а методи дослідження є глибокоінвазивними. Це неабияк ускладнює діагностику, особливо у дітей, у яких застосування інвазивних і потенційно травматичних методів дуже обмежене.

Крім цього, в дитячому віці особливості патології ПЗ мають свою специфіку, про яку слід пам'ятати як педіатрам, так і лікарям сімейної медицини. Так, клінічні симптоми ураження ПЗ у дітей часто не є класичними, значно відрізняються від клінічних проявів у дорослих і не завжди вкладаються у пропедевтичні канони. Для дітей не характерні яскраві клініко-лабораторні прояви, зовнішньосекреторна панкреатична недостатність переважно клінічно не проявляється. Це можна пояснити надзвичайно великими компенсаторними можливостями ПЗ, що дозволяють компенсувати недостатність ферментів аж до 90% втрати функціональності [1].

Існують також об'єктивні труднощі інтерпретації отриманих результатів лабораторних, функціональних та інструментальних досліджень ПЗ у дітей. Цьому сприяють і вже згадана неможливість одержання матеріалу для морфологічного дослідження органа, і труднощі діагностики захворювання на ранніх етапах. Слід пам'ятати, що через своє анатомічне розташування ПЗ легко залучається у будь-який патологічний процес, який відбувається у шлунково-кишковому тракті [1, 2]. Ця особливість теж є досить характерною саме для педіатричної практики — однією з важливих характеристик будь-яких захворювань травної системи у дітей є їх поєднаний характер, або залучення у патологічний процес одночасно декількох відділів шлунково-кишкового тракту. Зокрема, в 86% випадків хронічні захворювання ПЗ у дітей є вторинними, тобто розвиваються на тлі іншої соматичної патології [2]. Частково цьому сприяють деякі анатомо-фізіологічні особливості дитячого віку, зокрема, висока васкуляризація, яка характерна для дітей і визначає потенційні мікроциркуляційні порушення, що виникають при багатьох патологічних станах і зумовлюють розвиток транзиторних розладів. І навпаки — зниження екзокринної функції, що навіть має транзиторний характер, призводить до виникнення мальасиміляції та визначає виникнення потенційних метаболічних розладів. Тому багато захворювань у дітей, навіть безпосередньо не пов'язаних з ураженням травної системи (наприклад, алергічна патологія), можуть супроводжуватися порушеннями травлення і всмоктування різного ступеня вираженості.

Розлад діяльності ПЗ також може бути наслідком інших чинників — перенесеної інтоксикації, аутоімунних захворювань, систематичного порушення характеру і режиму харчування. Не останнє місце посідають різного роду

ятрогенні фактори — вплив антибіотикотерапії, прийом протимікробних засобів, різні медикаментозні отруєння, а також наявність глистяної інвазії з локалізацією в протоках ПЗ, травми живота і спини, падіння з висоти.

З огляду на характерну для дитячого віку коморбідність захворювань травної системи, до порушень екзокринної функції ПЗ (крім можливих аномалій розвитку проток ПЗ) можуть призвести атрофічний гастрит, дуоденіт, гострий і хронічний холецистит, холелітіаз і навіть наявність дисхаридазної недостатності [1].

Все вищенаведене висуває особливі вимоги до педіатрів: необхідні знання основних причин ураження ПЗ, підходів до призначення ферментотерапії, а також властивостей, складу та переваг сучасних ферментних препаратів.

Зовнішньосекреторна недостатність ПЗ є класичним патологічним синдромом, який характеризується абсолютним або відносним дефіцитом ферментів, екскретованих ПЗ у просвіт дванадцятипалої кишки, і клінічно проявляється ознаками мальдигестії та мальабсорбції [3, 4].

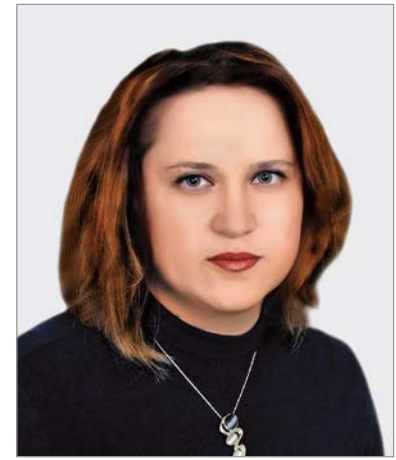
Екзокринна недостатність ПЗ переважно є результатом загального зниження вироблення ферментів. Така ситуація характерна для гострого і хронічного панкреатиту, муковісцидозу, травм ПЗ, первинного склерозивного холангіту, аномалій розвитку ПЗ. Крім цього, екзокринна недостатність ПЗ може бути результатом ізолюваного зниження продукції ферментів — не дуже часто, але періодично доводиться стикатися з вродженою недостатністю ліпази або трипсину, або амілази. Ще рідше трапляється екзокринна недостатність без істинної ферментної недостатності, що є винятково наслідком порушення активації ферментів у тонкій кишці. Відомо, що більшість ферментів перебувають у неактивній формі і становлять собою проензими, які активуються в дванадцятипалій кишці під впливом ентерокиназа.

Отже, дефіцит у дванадцятипалій кишці ентерокиназа та інших ферментів, які беруть участь у процесі активації, може викликати розвиток клінічного симптомокомплексу, характерного для зовнішньосекреторної недостатності навіть при безперебійній роботі ПЗ.

Небагато авторів описують поширеність і наслідки перенесеного в дитячому віці гострого панкреатиту. Як правило, цією патологією займаються дитячі хірурги. За даними North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN), частота гострого панкреатиту у дітей становить 10-15 випадків захворювання на 100 тис. дітей [5]. Об'єктивно найчастіше зовнішньосекреторна недостатність ПЗ розвивається у пацієнтів не з гострим, а з хронічним панкреатитом [4, 6]. На жаль, частота цієї патології демонструє тенденцію до неухильного зростання: серед дорослих за 10 років кількість хворих на хронічний панкреатит збільшилася у 3 рази, а серед дітей і підлітків — у 4 рази. За сучасними даними, частота хронічного панкреатиту в структурі захворювань органів травлення у дітей коливається в межах 5-25% від числа хворих з гастроентерологічною патологією [1].

Разом з вищенаведеними нозологіями українські педіатри часто послуговуються терміном «реактивний панкреатит», правомірність якого є предметом жвавих дискусій серед дитячих гастроентерологів. Відповідно до сучасної офіційної класифікації, серед нозологічних форм ураження ПЗ значаться тільки гострий і хронічний панкреатит, аномалії та вади розвитку ПЗ, функціональні розлади, представлені дисфункцією сфінктера Одді за панкреатичним типом. Діагноз реактивний панкреатит, як і раніше, залишається напівофіційним спрощеним визначенням вторинного характеру ураження структури ПЗ.

На думку багатьох дитячих гастроентерологів, типовий для дорослих симптомокомплекс при панкреатиті



О.Ю. Белоусова

в педіатричній практиці зустрічається досить рідко. Набагато частіше йдеться про патологію ПЗ вторинного характеру (насамперед про захворювання гастроуденальної зони) і патологію, пов'язану з різноманітними розладами панкреатичної секреції, кровообігу, підвищенням тиску в системі проток, дуоденостазом. Реактивний панкреатит у дітей може бути різновидом панкреатиту, спровокованого якимось запальним процесом в організмі дитини (гостра респіраторна інфекція, грип, ангіна). Іноді захворювання може маніфестувати після надмірного вживання продуктів, що чинять підвищену подразливу дію на травну систему. Морфологічним субстратом таких реактивних змін є інтерстиціальний набряк тканин ПЗ, що зазвичай має зворотний характер [1].

В останнє десятиліття спостерігається несприятлива тенденція. Зокрема, така патологія, як хронічний панкреатит, не тільки все частіше діагностується в педіатричній практиці [4], а й має значно тяжчий перебіг, ніж у дорослих. При цьому досліджень, результати яких дають відповіді на всі фундаментальні питання, що стосуються дитячого панкреатиту, в світі досить мало. І незважаючи на величезний досвід щодо патофізіології, етапів розвитку, особливостей клінічної картини та діагностики цієї патології у дорослих, слід дотримуватися обережності при екстраполюванні цих даних на хворих дітей, оскільки панкреатит у них має іншу ніж у дорослих етіологію, різні прояви та наслідки [4, 5].

На жаль, прогресування зовнішньосекреторної недостатності призводить до порушення травлення, всмоктування жирів і жиророзчинних вітамінів, дефіциту поживних речовин, який може стати причиною затримки росту, формування прогресуючого абдомінального больового синдрому. При цьому розвиток патологічних порушень при зовнішньосекреторній недостатності ПЗ відбувається в такому порядку: мальдигестія та мальабсорбція, стеаторея і порушення статусу харчування пацієнта (мальнутриція). Остання стадія є основною причиною розвитку ускладнень і навіть передчасної смерті дорослих пацієнтів [7, 8]. Безумовно, для максимальної мінімізації ризику розвитку тяжких ускладнень зовнішньосекреторної панкреатичної недостатності необхідно не тільки вчасно її виявити, ретельно з'ясувати причину порушення функції ПЗ, а й максимально адекватно скоригувати порушення травлення та всмоктування. Особливе значення це має в дитячому віці, коли будь-які, навіть незначні похибки в харчуванні та засвоєнні харчових інгредієнтів можуть призвести до розвитку тяжкої мальнутриції [2, 9, 10]. Тому саме в педіатрії пріоритетом у виборі терапевтичної тактики є призначення ферментної терапії та підбір адекватної дози ферментного препарату.

З цього приводу існують певні розбіжності в публікаціях вітчизняних авторів і зарубіжних рекомендаціях.

Згідно з усталеними традиціями, в українській педіатричній практиці дозу ферментного препарату підбирають індивідуально протягом перших тижнів лікування залежно від наявності та ступеня вираженості екзокринної недостатності ПЗ. При цьому тривалість терапії визначають індивідуально, а прийом препарату припиняють у разі зникнення клінічних (поліпшення стану хворого) і копрологічних (зникнення поліфекалії, зменшення або зникнення діарейного синдрому, наростання темпів збільшення маси тіла, зникнення креатореї, амілореї та стеатореї) ознак мальдигестії та мальабсорбції. У більшості описаних випадків повідомлялося про короточасне (не більше 2-3 тижнів) призначення ферментів переривчастими курсами. Дозування ферментного препарату розраховують

Продовження на стор. 4.

О.Ю. Белоусова, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри педіатричної гастроентерології та нутриціології,
І.Г. Солодовниченко, к. мед. н., доцент, Харківська медична академія післядипломної освіти

Формування й оптимальна корекція зовнішньосекреторної панкреатичної недостатності у дітей

Продовження. Початок на стор. 3.

за ліпазою. Рекомендованою стартовою дозою для дітей віком до 4 років є 1000 ОД ліпази на 1 кг маси тіла на добу, а для дітей старше 4 років – 500 ОД ліпази на 1 г жирів у добовому об'ємі їжі. Дітям шкільного віку та підліткам рекомендується 10 000–25 000 ОД на прийом їжі [11]. За відсутності ефекту дозу препарату поступово збільшують. При тяжкій екзокринній недостатності використовують 4000–5000 ОД ліпази на 1 кг маси тіла на добу [12].

Зарубіжні рекомендації та протоколи пропонують іншу тактику: згідно з консенсусними рекомендаціями ESPGHAN/NASPGHAN (2015) [13], дозу ферментного препарату розраховують за ліпазою, починаючи з 1000 ОД ліпази на 1 кг маси тіла на прийом їжі для дітей молодше 4 років і 500 ОД ліпази на 1 кг маси тіла на прийом їжі для дітей старше 4 років. Немовлятам рекомендують давати від 2000 до 4000 ОД ліпази на 120 мл дитячої суміші або на одне годування грудним молоком.

У дітей старшого віку рекомендована доза становить 10 000–25 000 ОД на прийом їжі й половина дози – на перекуси. Дітям молодше 4 років із муковісцидозом зазвичай потрібно від 1000 до 2500 ОД на 1 кг маси тіла на прийом їжі, для дітей старше 4 років використовується від 500 до 2500 ОД ліпази на 1 кг маси тіла, а для підлітків – від 25 000 до 40 000 ОД ліпази [14]. Сучасні рекомендації з дозування ферментних препаратів у пацієнтів різного віку наводяться у зведеній таблиці керівництва з екзокринної панкреатичної недостатності (2017) [15].

Дозування і тривалість прийому ферментів є складними аспектами лікування захворювань ПЗ у дітей, оскільки різні мікросфери з ентросоліюльним покриттям не є біоеквівалентними *in vitro* і все ще недостатньо клінічних досліджень для визначення біодоступності препаратів *in vivo*.

Крім того, існують інші, відмінні від вітчизняних, погляди на критерії компенсації стану дитини. Тоді як в Україні вони ґрунтуються на клінічних і копрологічних аспектах, що досить відносно з урахуванням неспецифічності симптомів ураження ПЗ, то за рекомендаціями ESPGHAN/NASPGHAN, діти з хронічним панкреатитом мають проходити скринінг на екзокринну недостатність ПЗ через кожні 6–12 місяців із дослідженнями рівня фекальної еластази або 72-годинного фекального збору жиру (рекомендація 3.5а, сильна рекомендація; докази низької якості) [5].

Таким чином, сучасна статистика та дані численних публікацій доводять, що захворювання ПЗ є серйозною

медико-соціальною проблемою, зумовленою великою кількістю чинників, у тому числі й тенденцією до зростання запальних захворювань ПЗ і різних ускладнень.

У сучасній педіатричній панкреатології все ще залишається багато невирішених питань.

На жаль, досі не розроблені єдині й універсальні критерії діагностики хронічного панкреатиту, як і не існує загальноприйнятого підходу до обстеження дітей із ризиком розвитку або з наявною панкреатичною недостатністю. Відсутні прості достовірні діагностичні методи – функціональні проби не стандартизовані, багато спеціалізованих відділень використовують власні модифікації проб і критерії оцінювання їх результатів. На сьогодні провідні експерти-панкреатологи активно працюють над розробленням уніфікованих алгоритмів, які враховували б основні характеристики наявних методів діагностики: економічність доступності, чутливість і специфічність діагностичних тестів, інвазивність діагностики, складність виконання та інші важливі моменти.

Ще одним перспективним напрямом у сучасній панкреатології є розроблення адекватних принципів нутритивної підтримки пацієнта із зовнішньосекреторною панкреатичною недостатністю, що розвивається або вже розвинулася, принципів адекватної корекції та комплексної терапії хронічного панкреатиту в педіатрії, застосування системного підходу в процесі поетапної терапії.

Література

1. Белоусова О.Ю. Заболевания поджелудочной железы у детей, сопровождающиеся развитием экзокринной недостаточности: тактика обследования и возможности коррекции // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 3. – С. 51–58.
2. Abu-El-Hajja M., Kumar S., Quiros J.A., Balakrishnan K., Barth B., Bitton S. et al. Management of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: A Clinical Report From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Pancreas Committee. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2018; 66 (1): 159–176; doi: 10.1097/MPG.0000000000001715.
3. Ильченко А.А. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы и ее коррекция // Русский медицинский журнал. – 2013. – Т. 21, № 13. – С. 741–744.
15. Struyvenberg M.R., Martin C.R., Freedman S.D. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency – Breaking the myths. BMC Med. 2017; 15: 29. doi: 10.1186/s12916-017-0783-y.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

Вік	Дозування ліпази
Немовлята	2000-4000 ОД/120 мл грудного молока
<4 років	1000 ОД/кг
	500 ОД/кг
≥4 років	500 ОД/кг
	250 ОД/кг
Стартова доза	50 000 ОД/кг
	25 000 ОД/кг
Максимальна доза	150 000 ОД/кг
	70 000 ОД/кг

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

www.health-ua.com

повна версія всіх номерів Медичної газети «Здоров'я України»: загальнотерапевтичні та всі тематичні номери

