

Менеджмент екзокринної недостатності підшлункової залози в дітей

Рекомендації опубліковані в журналі Американського товариства парентерального та ентального харчування, 2019 р.

Екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) – це стан, що характеризується зниженням секреції ферментів та/або бікарбонатів підшлунковою залозою (ПЗ), а це призводить до мальабсорбції нутрієнтів [1, 2]. Незважаючи на те що ПЗ має чималий фізіологічний резерв, зниження секреції на <10% супроводжується появою характерних симптомів: хронічної діареї, стеатореї, недостатнього набору маси тіла [3-6]. Симптоми ЕНПЗ не завжди можуть бути розпізнаними, що ускладнює діагностику патології. Негативний вплив ЕНПЗ на здоров'я та самопочуття людини зумовлений мальдигестією та мальабсорбцією макро-, мікроелементів і жиророзчинних вітамінів (ЖРВ). Ці стани характеризуються субклінічним перебігом [2, 7]. Зазвичай симптоми ЕНПЗ є неспецифічними та нагадують симптоми інших захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що суттєво ускладнює верифікацію патології [2].

На відміну від дорослих, у яких ЕНПЗ зазвичай розвивається при хронічному панкреатиті, у дітей та підлітків найчастіше причиною цього стану є муковісцидоз [8]. Через те що діти мають високі енергетичні потреби для активного росту та розвитку, ця категорія пацієнтів є дуже вразливою через негативні наслідки нелікованої ЕНПЗ [7]. Окрім суттєвого зниження якості життя через симптоми мальнутриції, пізня верифікація діагнозу призводить до затримки нормального росту та розвитку дитини. Основним методом лікування таких пацієнтів є замісна ферментативна терапія (ЗФТ). Вона допомагає усунути симптоми та покращити абсорбцію поживних речовин. Також важливим напрямком є гіперенергетична дієта, що містить багато жирів та ЖРВ. Враховуючи те, що алгоритм ведення дітей із муковісцидозом добре відомий, цей огляд більше сконцентрований на нутритивній підтримці дітей з ЕНПЗ без муковісцидозу [9, 10].

Основи фізіології секреції ПЗ

ПЗ відіграє важливу роль у процесі перетравлення макроелементів. Відповідно, мальдигестія призводить до мальнутриції [8]. ПЗ секретує ферменти, що забезпечують гідроліз макроелементів: амілаза забезпечує перетравлення вуглеводів, ліпаза – жирів, протеази (трипсиноген, хімотрипсиноген) – білків [4, 11, 12]. Ліпаза та амілаза секретуються в активній формі, а протеази – у вигляді проферментів, які переходять в активну форму в проксимальному відділі тонкої кишки [11, 12]. Незважаючи на те що в ПЗ продукуються ферменти для перетравлення всіх макроелементів, основного удару при ЕНПЗ зазнає процес перетворення жирів [1]. При зниженні синтезу трипсину нижче 5-10% від норми [6] відбувається надмірне виділення з випорожненнями нітросполук. Панкреатичний дефіцит амілази зазвичай не супроводжується появою клінічних симптомів, оскільки в більшості випадків непанкреатичні джерела ферменту (слинні залози та залози тонкої кишки) можуть частково компенсувати цю нестачу [13]. Панкреатична ліпаза уразлива до незворотної інактивації шлунковим соком (рН<4) та руйнується протеазами [13-15]. Деякі патологічні стани (такі як синдром Золлінгера – Еллісона), асоційовані із надмірним виділенням шлункового соку, призводять до вторинної ЕНПЗ шляхом кислотно-індукованої інактивації ферментів ПЗ і денатурації жовчних кислот з подальшою мальдигестією та мальнутрицією жирів [6].

Основні стимулятори секреції ПЗ – гормони ШКТ: холецистокінін (ХЦК) і секретин [5]. ХЦК є основним стимулятором виділення ферментів ПЗ, а секретин – багатих на бікарбонати рідин. Секреція ХЦК стимулюється жирними кислотами та короткими пептидними ланцюгами [5, 10]. Найвідомішим стимулятором вироблення секретину є кислий шлунковий вміст (рН<4,5), що досягає просвіту дванадцятипалої кишки. Вплив секретину на виділення багатого на бікарбонати панкреатичного соку відбувається через муковісцидозний трансмембранний регулятор провідності. Панкреатичний сік, маючи лужні хімічні властивості (рН 7,5-8,8), нейтралізує кислий шлунковий хіміс і допомагає зберегти функцію рН-чутливих панкреатичних ферментів, зокрема ліпази. Виявлено, що у немовлят має місце недостатній розвиток амілази та ліпази, проте цей стан рідко супроводжується появою симптомів [3]. Крім того, у немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, стимульована материнським молоком ліпаза також бере участь у перетравлюванні жирів [1, 16].

Етіопатогенез та епідеміологія ЕНПЗ у дітей

Синдром Швахмана – Даймонда є другою за поширеністю спадковою патологією (після муковісцидозу), що призводить до ЕНПЗ у немовлят і дітей [17]. Іншими рідкісними генетичними синдромами, які викликають тяжку ЕНПЗ, є синдром Йохансона – Білзарда, синдром Пірсона, синдром Жене та агенезія ПЗ [17] (табл. 1). За наявності генетичної патології внаслідок нестачі функціонує паренхіми ПЗ [3] розвивається первинна ЕНПЗ. Також до первинної ЕНПЗ призводять муковісцидоз, аномалії розвитку ПЗ (агенезія чи гіпоплазія), резекція ПЗ.

Вторинна ЕНПЗ зумовлена непанкреатичними причинами, такими як, наприклад, ентерит та порушення синхронності травлення [3, 8] (табл. 1). При запальних захворюваннях кишечника, целиакії та запаленні слизової оболонки проксимального відділу тонкої кишки ЕНПЗ є наслідком зниження ентеропанкреатичної стимуляції ХЦК [2, 4, 8, 14, 16].

Моторно-секреторна асинхронія – це стан, при якому виникає дисоціація процесів доставки хімісу до проксимального відділу тонкої кишки та виділення ферментів ПЗ, що зазвичай є наслідком зміненої анатомічної будови верхніх відділів ШКТ [2, 14]. Через поширеність ожиріння ця етіологія ЕНПЗ все частіше зустрічається після перенесених баріатричних операцій, таких як лапароскопічна вертикальна гастректомія та шунтування шлунка [5, 14]. У деяких випадках ЕНПЗ може бути викликана одночасно декількома причинами.

ЕНПЗ описана у дітей з гострим синдромом мальнутриції, переважно при набрякових формах (квашіоркор) в умовах обмежених ресурсів [16, 19, 20]. Тяжка мальнутриція асоціюється з поєднанням структурних (атрофія ацинусів ПЗ із фіброзним заміщенням тканин, зменшення секреторних гранул) і функціональних (зниження секреції ліпази і трипсину) змін, що призводить до ЕНПЗ. Зміни в ПЗ за умови лікування мальнутриції є здебільшого зворотними [20].

У тропічних регіонах провідною причиною ЕНПЗ у дитячому віці є тропічний кальцифікуючий панкреатит [8, 17]. На відміну від дорослої популяції, у дітей зловикористання ПЗ зустрічаються вкрай рідко і становлять лише 0,2% у структурі дитячих онкологічних захворювань. Серед них панкреатобластома, солідно-кістозна пухлина, аденокарцинома протоки та ацинарний клітинний рак. Лікування цих патологій часто вимагає хірургічної резекції ПЗ, що призводить до формування недостатності ПЗ [21].

Через гіподіагностику та недостатнє виявлення патології на ранніх стадіях загальна епідеміологічна картина ЕНПЗ у дітей не сформована [7].

Клінічні симптоми та лабораторна діагностика

Незалежно від основної етіології, клінічна маніфестація ЕНПЗ у дітей зазвичай представлена рідкими та об'ємними випорожненнями, стеатореєю, болем у животі, надмірним газоутворенням та сповільненням росту [10, 38].

Стеаторея (надлишок жиру в калі) характеризується рідкими блискучими випорожненнями з дуже неприємним запахом. Приріст маси тіла у немовлят і більш дорослих дітей може залишатися нормальним за рахунок вживання більшої кількості калорій. У таких дітей виникає надмірний апетит, що є тривожним сигналом для лікаря та потребує проведення лабораторних досліджень [3]. Відставання в рості пояснюється зменшенням всмоктування поживних речовин у кишечнику та їх надмірною втратою одночасно зі зростанням енергетичних потреб організму [10, 39-41]. Більшість вроджених синдромів з ЕНПЗ характеризуються мультисистемним ураженням органів. Наявність будь-яких симптомів, не пов'язаних із ШКТ, допомагає скорегувати діагностичну тактику.

Діагностика ЕНПЗ може ускладнюватися через недостатню кореляцію суб'єктивних симптомів та об'єктивних даних щодо зниження всмоктування жирів, особливо на ранніх стадіях, коли симптоми мінімальні та неспецифічні. Обстеження включають непрямі дослідження для оцінювання наслідків ЕНПЗ та прямі – для безпосереднього оцінювання функції ПЗ [1]. Прямі дослідження – золотий стандарт, але вони інвазивні та не є широко доступними [2]. Переваги та обмеження тестів для оцінки функціонального стану ПЗ узагальнені та наведені у таблиці 2. Непрямі дослідження широко використовуються в клінічних умовах завдяки своїй простоті, неінвазивності та відносно низькій вартості. Серед непрямих аналізів визначення рівня фекальної еластази-1 (ФЕ-1) є найбільш

Таблиця 1. Патологічні стани у дітей, асоційовані з ЕНПЗ [3, 5, 6, 14, 18]

Вид ЕНПЗ	Механізм виникнення ЕНПЗ	Патологічні стани
Первинна (панкреатична)	Зменшення вироблення секрету ПЗ через зменшення обсягу паренхіми органу Недостатність синтезу ферментів	Генетичні хвороби • муковісцидоз • синдром Швахмана – Даймонда • синдром Йохансона – Білзарда • синдром Пірсона • синдром Жене Хронічний панкреатит • муковісцидоз Аутоімунний панкреатит Інші причини • обструкція протоки ПЗ через конкремент чи спазм • медикаментозний, метаболічний (гіперкальціємія, гіпертригліцеридемія), тропічний кальцифікуючий панкреатит Аномалії розвитку підшлункової залози • агенезія/гіпоплазія ПЗ • вроджена/внутрішньоутробна інфекція • резекція ПЗ • ізольована вроджена недостатність ферменту
Вторинна (непанкреатична)	Зниження секреції ферментів чи порушення функції ПЗ при нормальному стані паренхіми органу	Ураження слизової оболонки тонкої кишки (зниження стимуляції ПЗ ХЦК) • целиакія • запальні захворювання кишечника Моторно-секреторна асинхронія • хірургічні втручання на верхніх відділах ШКТ – гастректомія або інші баріатричні операції Інактивація панкреатичної ліпази • підвищена кислотність шлунка – синдром Золлінгера – Еллісона

чутливим та ефективним для скринінгу ЕНПЗ [42]. Європейське товариство клінічного харчування та метаболізму (ESPEN), Європейське товариство педіатричної гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN) та Європейське товариство муковісцидозу (ECFS) рекомендують проводити щорічне тестування ФЕ-1 хворим на муковісцидоз з достатньою функцією ПЗ. При появі симптомів аналіз слід проводити раніше [10]. Рівень ФЕ-1 >200 мкг/г у зібраному калі умовно виключає ЕНПЗ, 100-200 мкг/г (незначно знижений) свідчить про легку ЕНПЗ, а <100 мкг/г – про тяжку ЕНПЗ [2, 4]. Клініцисти мають враховувати, що дослідження ФЕ-1 менш чутливе при легкій ЕНПЗ [4]. Аналіз на ФЕ-1 не дозволяє диференціювати первинну та вторинну ЕНПЗ [42]. Для аналізу вмісту ФЕ-1 рекомендується брати твердий або напівтвердий кал. При визначенні ФЕ-1 у недостатньо твердих випорожненнях можна отримати хибно-позитивний результат (на користь ЕНПЗ) через розведення концентрації ферменту [1]. Високий рівень ФЕ-1 вказує на відсутність ЕНПЗ, проте у таких випадках рекомендоване спостереження за пацієнтом (за необхідності – визначення ФЕ-1 щороку) [10, 42]. Якщо рівень ФЕ-1 <200 мкг/г, варто повторити аналіз. Отримання двох результатів аналізів із низьким рівнем ФЕ-1 (<100 мкг/г), ймовірно, свідчить про ЕНПЗ. У разі відсутності можливості забору калу оптимальної для дослідження консистенції чи якщо аналіз на ФЕ-1 не вказує на наявність ЕНПЗ при сильній клінічній підозрі, можна розглянути інші методи обстеження, наприклад ендоскопічне дослідження ПЗ за методикою Horvath et al. [43]. Крім того, при підозрі на ізольований дефіцит ферментів ПЗ (наприклад при вродженій недостатності ліпази) також слід застосовувати цей метод дослідження, оскільки аналіз на ФЕ-1 у таких пацієнтів є неінформативним.

Лікування

До впровадження ферментних препаратів із кишково-розчинною оболонкою та відкриття важливості поживних речовин контроль ЕНПЗ здійснювали за рахунок

дотримання дієти з обмеженням жирів. Це призводило до прогресування мальнутриції та несприятливих наслідків [13]. На сьогодні ферментні препарати із кишково-розчинною оболонкою є основою лікування пацієнтів із ЕНПЗ [50]. При застосуванні адекватної ЗФТ засвоєння жирів наближується до нормального [13, 51]. Більшість рекомендацій з лікування ЕНПЗ базується на даних щодо ведення хворих на муковісцидоз. Ці ж принципи лежать в основі лікування ЕНПЗ іншої етіології [22, 37].

Сучасне лікування ЕНПЗ будь-якої етіології включає високоенергетичну дієту без обмеження споживання жиру, доповнену ЗФТ та ЖРВ [10, 52, 53]. Враховуючи те, що всмоктування ЖРВ відбувається за тим же принципом, що і самих жирів, пацієнти з ЕНПЗ часто схильні до розвитку дефіциту цих вітамінів. Головна мета лікування ЕНПЗ включає оптимізацію травлення з покращенням засвоєння поживних речовин. Це підвищує загальний харчовий статус, полегшує симптоми, підвищує якість життя та виживаність [50, 54-56].

Замісна ферментна терапія

Крім покращення симптомів, ЗФТ об'єктивно підвищує коефіцієнт засвоєння жирів і зменшує об'єм випорожнень без значних побічних явищ порівняно із плацебо [45, 50, 51, 57, 58]. Більшість сучасних засобів панкреатину свинячого походження і випускаються у різних лікарських формах. Вони капсульовані й містять мікросфери чи мікротаблетки з кишково-розчинним покриттям для вивільнення ферментів у середовищі з рН 5,5-6,0 у проксимальному відділі тонкої кишки [15, 39]. Капсулу потрібно проковтнути, не розжовуючи. Для немовлят або дітей, яким важко ковтати, її можна відкрити і змішати мікросфери з їжею на початку годування [11]. У США генеричні препарати панкреатичних ферментів не погоджені Управлінням з продовольства і медикаментів США (Food and Drug Administration, FDA).

Сучасні рекомендації щодо дозування ферментних препаратів базуються на розрахунку за масою тіла або

кількістю жирів у раціоні [44]. Дозування за масою тіла легке в обчисленні та зручне. Проте дозування за вмістом жирів у раціоні більш фізіологічне [59]. Ферментні препарати додаються до усіх продуктів, включаючи грудне молоко, дитячі суміші та харчові добавки. Відповідно до експертного консенсусу з менеджменту муковісцидозу, розрахунок дози ферментів для немовлят, хворих на муковісцидоз, протягом першого року життя відбувається наступним чином: 2000-4000 ОД ліпази на кожні 120 мл дитячої суміші або виділеного грудного молока [60]. Для немовлят на грудному вигодовуванні рекомендована доза ліпази дорівнює 1000 ОД/кг на годування. Якщо час годування становить більше півгодини, всю дозу ферменту можна розділити на 2 прийоми. У випадку частого годування невеликими об'ємами рекомендується застосування найменшої ефективної дози препарату [61].

Для дітей старше 1 року рекомендована кількість ліпази становить 1000-2500 ОД/кг маси тіла на одне годування з максимальною добовою дозою 10 000 ОД/кг [44, 59, 62]. Дозування ліпази за вмістом жирів у раціоні становить 500-4000 ОД/г жирів (у середньому 1800 ОД ліпази/г жирів) [44]. Батьки пацієнтів отримують загальні рекомендації щодо корегування ЗФТ, залежно від розміру порцій та вмісту жиру в продуктах, які вони споживають. Що стосується перекусів, то доза ферментів при таких прийомах їжі складає половину від звичайної дози. Ферменти слід приймати перед основним прийомом їжі чи перекусом. Під час вживання напоїв та продуктів з високим вмістом цукру (фруктів, соків, безалкогольних солодких напоїв, льодяників) приймати ферменти не потрібно.

Для немовлят капсулу можна відкрити і змішати її вміст з невеликою кількістю їжі, що не потребує пережовування, наприклад, яблучним пюре [11]. Немовлятам, які знаходяться на грудному вигодовуванні, вміст капсул можна вводити за допомогою дитячої ложечки, змішавши його з невеликою кількістю яблучного пюре, перед годуванням [10, 11]. Мікросфери не можна подрібнювати, пережовувати або розчиняти, тому що це зруйнує кишково-розчинну оболонку. Її наявність перешкоджає виникненню ескоріацій у ротовій порожнині (від активованої протеази) та інактивації незахищених ферментів шлунковим соком. Після прийому засобу слід ретельно оглянути ротову порожнину на наявність мінімікросфер, адже вони можуть пошкодити слизову рота. Залишки мікросфер у ротовій порожнині немовлят, котрі знаходяться на грудному вигодовуванні, можуть спричинити ескоріації навколо сосків у матері. Для видалення залишків мікросфер можна скористатися ватним тампоном, чистою тканиною чи пальцем, обережно протерши проміжки між яснами та під язиком [61, 63].

Причинами неефективності правильно підбраного режиму ЗФТ при наявності стійких симптомів ЕНПЗ можуть бути такі: пропущення дози препарату, неправильне зберігання, прострочений засіб, прийом ферменту після їжі, порушення цілісності кишково-розчинної оболонки, наявність не пов'язаних з ЕНПЗ факторів (наприклад надмірне вживання соків) [2, 15, 62]. Також може спостерігатися недостатня нейтралізація кислого рН хімусу в проксимальному відділі тонкої кишки через зменшення або відсутність секреції бікарбонату ПЗ [64]. Це призводить до недостатнього розчинення оболонок мікросфер, преципітації жовчних солей, тим самим посилюючи мальабсорбцію жиру [15]. З метою підвищення рівня рН у кишечнику можуть застосовуватися кислото-інгібуючі засоби (антагоністи H₂-гістамінових рецепторів, інгібітори протонної помпи) або препарати ЗФТ з бікарбонатом [15, 65, 66]. Оскільки ефективність ЗФТ залежить від дотримання графіку прийому, у випадку асинхронії випороження шлунка пацієнти можуть мати більшу користь від розділення дози та прийому препарату протягом одного прийому їжі [65]. При збереженні симптоматики слід звернути увагу на ймовірність наявності інших патологічних станів, які можуть імітувати ЕНПЗ: надмірний бактеріальний ріст у тонкій кишці, непереносимість лактози, захворювання печінки, целіакія [62].

Як правило, ЗФТ добре переноситься, а побічні ефекти виникають рідко. У немовлят може з'явитися висип навколо анального отвору – це пов'язано з подразнювальною дією ферментів, які частково можуть міститися у калі при швидкому транзиті хімусу по ШКТ. Це явище зазвичай зникає протягом 1-2 тижнів після початку ЗФТ. З метою профілактики висипу слід змінювати підгузки одразу після випороження, систематично застосовувати бар'єрні

Таблиця 2. Прямі та непрямі тести для оцінки функціонального стану ПЗ

Тест	Опис	Переваги	Недоліки
Непрямі тести			
Дослідження калу			
Коефіцієнт абсорбції жиру	<ul style="list-style-type: none"> визначення вмісту жиру у калі, зібраному за 72 години різниця між об'ємом жиру, який надходить, та тим, що екскретується з організму протягом періоду спостереження [44, 45] 	<ul style="list-style-type: none"> золотий стандарт для оцінки абсорбції жиру 	<ul style="list-style-type: none"> для більшості пацієнтів проведення тесту є проблематичним [1] низька специфічність, оскільки стеаторея характерна для інших захворювань ШКТ (запалення слизової оболонки, холестатичні захворювання, синдром короткої кишки, порушення перистальтики) [38, 46]
ФЕ-1	<ul style="list-style-type: none"> протеази ПЗ секретується лише у ПЗ не руйнується після проходження кишечником специфічна для людини корелює з ЕНПЗ [2] 	<ul style="list-style-type: none"> простий у виконанні перед проведенням не потребує призупинення ЗФТ 	<ul style="list-style-type: none"> можливий хибно-позитивний результат при розрізженому калі через інші причини (наприклад, при інфекційній діарей)
Хімотрипсин в калі	<ul style="list-style-type: none"> протеази ПЗ 	<ul style="list-style-type: none"> простий у виконанні може використовуватися для контролю ефективності ЗФТ [1] 	<ul style="list-style-type: none"> потребує припинення ЗФТ перед проведенням тесту менш чутливий, ніж ФЕ-1 [14]
Дослідження крові			
Імунореактивний трипсиноген сироватки	<ul style="list-style-type: none"> підвищений у немовлят з муковісцидозом з віком на тлі ЕНПЗ показник знижується 	<ul style="list-style-type: none"> висока чутливість для скринінгу муковісцидозу у новонароджених корисний для діагностики ЕНПЗ, викликаного не муковісцидозом (синдром Швахмана – Даймонда) у дітей до 3 років 	<ul style="list-style-type: none"> низька специфічність
Дихальні тести			
¹³ С-змішаний тригліцеридний дихальний тест	<ul style="list-style-type: none"> для тесту вводять ¹³С-мічені тригліцериди, які гідролізуються ліпазою з виділенням ¹³CO₂, що поглинається в ШКТ та екскретується через дихальні шляхи 	<ul style="list-style-type: none"> неінвазивний простий у виконанні доступний для дітей [48] оцінка ЕНПЗ чи ЗФТ за активністю ліпази [46] 	<ul style="list-style-type: none"> не є широко доступним
Прямі тести			
Секреторна активність ПЗ (стимуляційні секретинні або ХЦК-тести)			
Ендоскопічний стимульований секретин-ХЦК-тест секреторної активності ПЗ	<ul style="list-style-type: none"> процедура проводиться за допомогою спеціального двоканального зонду, що є непрактичним у дітей [16] панкреатичний сік отримують з дванадцятипалої кишки під час ЕФГДС після внутрішньовенного введення секретину або ХЦК активність панкреатичного ферменту вимірюється безпосередньо в зібраній рідині [2, 7] 	<ul style="list-style-type: none"> інформативний на ранніх стадіях захворювання виявляє ізольований дефіцит ферментів 	<ul style="list-style-type: none"> дорогоартісний інвазивний, потребує седації пацієнта проводиться у спеціалізованих центрах нестандартизований [7]
Магнітно-резонансна холангіопанкреатографія зі стимуляцією секретином	<ul style="list-style-type: none"> оцінка секреції підшлункового соку відбувається після введення секретину зниження секреції корелює з вираженістю ЕНПЗ 	<ul style="list-style-type: none"> неінвазивний можливість одночасної оцінки стану паренхіми та протокової системи ПЗ 	<ul style="list-style-type: none"> не рекомендований в якості єдиного діагностичного тесту через брак даних [7, 49] не є широко доступним потребує седації при проведенні тесту в маленьких дітей

Продовження на стор. 44.

S. Sankararaman, T. Schindler, T.J. Sferra, CMAA

Менеджмент ведення дітей з екзокринною недостатністю підшлункової залози

Продовження. Початок на стор. 42.

засоби (вазелін, креми з вмістом цинку), особливо у перший тиждень ЗФТ. При усуненні стеатореї у деяких осіб може виникнути запор через відсутність надлишків жиру в калі, а також через інші стани, які сприяють його виникненню. Наразі немає доказів того, що власне ЗФТ спричиняє запор. При появі запору перед зменшенням дози або повним припиненням ЗФТ слід розглянути окремі настанови щодо лікування запорів у хворих на муковісцидоз [69]. Існують повідомлення про розвиток рідкого, але важкого ускладнення під час застосування дуже високих доз ЗФТ – фіброзуючої колонопатії (ФК). У період між 1990 і 1995 роками було зафіксовано 35 таких випадків [70], зазвичай у хворих на муковісцидоз [4], які були пов'язані із застосуванням ліпази в дозі понад 6000 Од/кг на один прийом їжі. При гістологічному аналізі ФК характеризується наявністю субмукозного фіброзу [71]. На ранніх стадіях ФК зниження дози ЗФТ може покращити стан пацієнта, проте в запущених випадках розглядають можливість проведення колектомії [59]. Клінічні прояви ФК включають біль у животі, блювання, нестримну діарею, поганий набір або втрату маси тіла [70, 71]. Щоб попередити розвиток ФК, слід застосовувати дозу, що не перевищує 2500 Од/кг на один прийом їжі або 10 000 Од/кг/добу [59]. При синдромі Швахмана – Даймонда керуються тими ж рекомендаціями щодо дозування ЗФТ, що й при муковісцидозі, але клінічна відповідь у першому випадку є кращою. З віком у пацієнтів з синдромом Швахмана – Даймонда спостерігається відновлення функцій ПЗ, що дозволяє їм відмовитися від ЗФТ. Причини такого явища досі незрозумілі [22]. Тому існує потреба в періодичному моніторингу проявів ЕНПЗ та корегуванні дози препарату під час регулярних клінічних візитів.

Жиророзчинні вітаміни

Ще в першому описі перебігу муковісцидозу Дороти Андрерсен (1938) йшлося про те, що у таких хворих має місце дефіцит вітаміну А [72]. У багатьох пацієнтів із нелікованою ЕНПЗ спостерігається дефіцит вітамінів А, D, Е та К, що потребує окремого контролю та корекції. Мальабсорбція ЖРВ та жиру мають спільні патогенетичні механізми через відсутність панкреатичної ліпази. У пацієнтів з ЕНПЗ неможливо досягти повноцінного засвоєння ЖРВ лише за допомогою ЗФТ без доповнення терапії вітамінними засобами [12]. Причини субоптимального засвоєння вітамінів на тлі ЗФТ (порівняно з нормальними фізіологічними процесами) можуть бути порушення доставки активної ліпази до проксимального відділу тонкого кишечника та моторно-секреторна асинхронія [12]. Саме тому усіх пацієнтів з ЕНПЗ слід обстежувати на наявність дефіциту ЖРВ і за потреби проводити їх корекцію [10, 53]. Результати дослідження, проведеного в Австралії, показали, що понад 1/3 дітей із муковісцидозом та ЕНПЗ мають дефіцит ЖРВ. У той же час у пацієнтів із нормальною функцією ПЗ дефіцит ЖРВ розвивався рідко [73]. При нормальному доповненні терапії вітамінними добавками виникнення дефіцитних станів є рідкістю (за виключенням вітаміну D). Можливими причинами низького вмісту ЖРВ, незважаючи на застосування вітамінних засобів, можуть бути пропущення прийому або недостатня доза ферментів чи полівітамінів [22, 74]. При полісистемних захворюваннях (у т.ч. муковісцидозі) слід враховувати ураження інших органів (наприклад печінки), які сприяють порушенню засвоєння ЖРВ.

Вітамін А. До цієї групи належать жиророзчинні ретиноїди, такі як ретинол, ретиналь, ретиноева кислота та ефіри ретинілу [61]. Вітамін А в основному накопичується в печінці у вигляді ефірів ретинілу. Найкращим біомаркером дефіциту вітаміну А є рівень сироваткового ретинолу [9, 81]. У сироватці крові ретинол циркулює у вигляді комплексу ретинолз'язувального протеїну (РЗП), тому зниження його рівня може свідчити про низький рівень ретинолу. РЗП є гострофазовим білком, який синтезується у печінці. Так, на тлі загострення ураження легень рівень ретинолу буде знижуватися. Таким

чином, аналіз на ретинол сироватки не повинен проводитися під час гострої фази хвороби [80]. Синтез РЗП відбувається за участю цинку, тому вторинний дефіцит вітаміну А може бути наслідком нестачі цього мікроелементу [82, 84, 85].

Серед усіх ЖРВ дефіцит вітаміну А легко піддається корекції, проте разом з тим існує ризик його передозування та токсичного впливу, що може проявлятися різними симптомами, призвести до ураження печінки та кісток [87]. Зазвичай вони виникають за наявності у пацієнта ниркової недостатності та відсутності належного контролю лікування [88].

Вітамін D. Вітамін D включає дві форми: ергокальциферол (вітамін D₂) та холекальциферол (вітамін D₃). Він має вирішальну роль у процесі мінералізації кісткової тканини, тому його дефіцит асоціюється з остеомаліцією та остеопорозом. Низький рівень вітаміну D у пацієнтів з ЕНПЗ може бути викликаний багатьма причинами: зниженням абсорбції, нестачею впливу сонячного випромінювання, зменшенням вживання продуктів із вмістом вітаміну D, недостатньою дозою полівітамінів та/або ЗФТ [79]. Дані, наведені в літературі, показують, що для нормалізації рівня вітаміну D холекальциферол (вітамін D₃) є ефективнішим за ергокальциферол (вітамін D₂), тому перевага віддається вітаміну D₃ [78].

Крім впливу вітаміну D на стан кісткової тканини, його дефіцит підвищує ризик виникнення респіраторної інфекції, запальних захворювань, раку товстої кишки [90-92].

Вітамін Е. До цієї групи належать 8 схожих між собою сполук, найактивнішою серед яких є α -токоферол [81]. Він входить до складу всіх клітинних мембран. Вітамін Е виконує антиоксидантну функцію, запобігаючи згубному впливу вільних радикалів кисню на ненасичені жирні кислоти (тобто пероксидному окисненню ліпідів) [81]. Рівень сироваткового вітаміну Е корелює з рівнем сироваткових ліпідів [10]. Так, у клінічній практиці гіполіпідемію може супроводжувати низький рівень вітаміну Е [93]. Відповідно, при дисліпідемії з підвищеним рівнем ліпідів у сироватці може виявлятися підвищений рівень вітаміну Е [10]. Тому для адекватної оцінки насичення організму вітаміном Е ESPEN, ESPGHAN та ECFS рекомендують проводити ліпідограму. Оптимальним є порівняння показників α -токоферолу, ліпідів та холестеролу [94]. Раніше дефіцит вітаміну Е в хворих на муковісцидоз без доповнення терапії ЖРВ зустрічався часто, проте сьогодні такі випадки є рідкістю [95].

Дефіцит вітаміну Е може виникнути через зниження його абсорбції та збільшення потреби у вітаміні на тлі посилення оксидативного стресу (при хронічному запальному процесі, рецидивуючих бактеріальних інфекціях) [81]. Дефіцит вітаміну Е може супроводжуватися розвитком гемолітичної анемії (через нестабільність мембрани еритроцитів), неврологічних проявів, таких як атаксія, зниження вібраційної чутливості, зменшення вираженості глибоких сухожильних рефлексів, м'язова слабкість (внаслідок дегенерації миферичних нейронів) [96-98]. У маленьких дітей із муковісцидозом дефіцит вітаміну Е також пов'язаний з погіршенням когнітивних функцій [98]. При застосуванні добавок, що містять вітамін Е, існує ризик передозування [99]. Гіпервітаміноз Е може проявлятися підвищеною кровоточивістю та появою синців через пригнічення активності карбоксилази вітаміну К, проте серед хворих на муковісцидоз таких випадків не зафіксовано [61].

Вітамін К. Вітамін К присутній у зелених листових овочах (фітоменадіон, або вітамін К₁), а також синтезується бактеріями кишечника (менахінон, або вітамін К₂) [81]. Він бере участь у γ -карбоксилюванні залишків глутамату в факторах згортання (фактори II, VII, IX та X), а також у метаболізмі остеокальцину. Таким чином, вітамін К відіграє вирішальну роль у процесах коагуляції та метаболізмі кісток [81]. Визначення рівня вітаміну К у сироватці не є інформативним для оцінки насичення організму вітаміном, натомість часто для цього використовують показник протромбінового часу [61]. Однак на практиці

запаси вітаміну К виснажуються ще до того, як на коагулограмі буде спостерігатися подовження протромбінового часу. В ранніх звітах про хворих на муковісцидоз повідомлялося про епізоди підвищеної кровоточивості внаслідок дефіциту вітаміну К. Цю проблему вирішує прийом відповідних препаратів. Дані про їх токсичність відсутні [81].

Незамінні жирні кислоти

Рутинний скринінг на суплементацию незамінних жирних кислот (НЖК) у хворих на муковісцидоз не рекомендований, окрім випадків безпричинної затримки росту чи інших клінічних проявів дефіциту НЖК (дерматит, алопеція, зниження рівня тромбоцитів) [44].

Мінерали та мікроелементи

Цинк – це важливий мікроелемент, необхідний для нормальної «роботи» багатьох ферментів, котрі беруть участь у зростанні організму, впливають на імунітет та функціонування дихальної системи [9]. На тлі хронічної діареї може виникнути нестача цинку, яка проявляється сповільненням зростання, втратою волосся, зниженням апетиту та поганим загоєнням ран [76]. Визначення рівня цинку в сироватці крові не використовується для визначення його дефіциту в організмі. Натомість усім дітям з нез'ясованою затримкою росту рекомендоване призначення пробної терапії засобами з вмістом цинку [44]. Ентеропатичний акродерматит – це один з можливих проявів дефіциту цинку, який раніше виявляли у пацієнтів із шойно діагностованим муковісцидозом та нелікованою ЕНПЗ. Проте після введення скринінгу на муковісцидоз серед новонароджених та раннього проведення ЗФТ цей стан діагностується вкрай рідко [105]. Крім того, при діареї, яка викликана дефіцитом цинку, спостерігається погіршення засвоєння кальцію в кишечнику, що негативно впливає на стан кісткової системи, а також підвищує ризик формування ниркових каменів (оксалатів) [10, 106].

Оцінка харчування та моніторинг росту

У дітей з ЕНПЗ слід регулярно проводити оцінку набору маси тіла та темпів росту. В тому випадку, коли пацієнт не споживає відповідно до свого віку кількість поживних речовин, необхідних для досягнення нормальних антропометричних показників, потрібно залучати до вирішення проблеми недостатнього харчування гастроентеролога, фахівців інших субспеціальностей (залежно від основного захворювання), соціального працівника, поведінкового психолога, інших представників середнього медичного персоналу.

Вживання харчових добавок може бути корисним для пацієнта, проте даних щодо користі їх регулярного вживання немає [108]. При веденні пацієнта з ЕНПЗ під час кожного відвідування ним клініки необхідно задокументувати точні антропометричні показники (довжина тіла/зріст, маса тіла, окружність голови), а спеціаліст, який має досвід ведення таких хворих, має проводити оцінку харчування та ЗФТ [22].

Висновки

Ведення та нутритивна підтримка дітей та немовлят із ЕНПЗ повинна здійснюватися мультидисциплінарною командою. Затримка росту у дітей може бути спричинена багатьма факторами.

Основним напрямком лікування пацієнтів із ЕНПЗ є ЗФТ та дотримання високоенергетичної дієти, доповненої жиророзчинними вітамінами. Так, суворий контроль харчування пацієнтів із муковісцидозом асоціюється з кращими показниками виживаності.

Літературні дані щодо впливу харчування на стан пацієнтів з ЕНПЗ, викликаною не муковісцидозом, є обмеженими. Пероральні харчові добавки повинні застосовуватися на початку лікування ЕНПЗ. У випадку, коли нутритивна підтримка за допомогою пероральних добавок не задовольняє потреби пацієнта, слід розглянути можливість ентерального харчування. Нутритивна підтримка пацієнтів з ЕНПЗ, викликаною не муковісцидозом, вивчена недостатньо, тому при веденні таких хворих лікарі часто керуються у своїх діях даними, які стосуються хворих на муковісцидоз.

Sankararaman S., Schindler T., Sferra T.J. Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Children. Nutrition in Clinical Practice. V. 34 Suppl 1. October 2019. S27–S42. DOI: 10.1002/npc.10388

Адаптований переклад з англ. підготували Ілона Цюпа та Тетяна Олійник

