

МЕСТО ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ФЕРМЕНТНОЙ ТЕРАПИИ

В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Использование ферментных препаратов с лечебной целью широко распространено в педиатрической практике. Особое значение приобрели ферменты в качестве заместительной и симптоматической терапии при хронических панкреатитах, сопровождающихся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы.

Ключевые слова: панкреатит, сфинктер Одди, болевой синдром, инкреторная недостаточность, экскреторная недостаточность, мальдигестия, мальабсорбция, стеаторея, амилаза, ферментные препараты, ингибиторы протонной помпы, H2-гистаминоблокаторы

Хронический панкреатит – это хроническое, воспалительно-дегенеративное заболевание поджелудочной железы, длящееся более 6 мес. с последующим разрастанием в ней соединительной ткани, развивающееся под воздействием различных причин, результатом является утрата выработки и выделения ферментов и гормонов поджелудочной железы.

Проблема панкреатитов в педиатрии на сегодняшний день не является новой, однако остается наименее изученной темой в детской гастроэнтерологии.

ЭТИОЛОГИЯ

За последние тридцать лет отмечен более чем двукратный рост числа хронических и острых панкреатитов. Истинные цифры заболеваемости назвать трудно, и частота хронического панкреатита среди населения различных стран варьирует от 0,2 до 0,68%. Частота панкреатитов у детей с заболеваниями органов пищеварения, по данным различных авторов, колеблется от 5 до 25% [1]. Такой разброс связан как с диагностическими сложностями, так и с отсутствием четкого терминологического определения панкреатита. В повседневной практике обычно фигурируют четыре диагноза: острый панкреатит, хронический рецидивирующий панкреатит, хронический латентный панкреатит, реактивный панкреатит (и/или вторичные панкреатиты).

У взрослых жителей США алкоголизм служит самой частой причиной клинически выраженной экзокринной недостаточности поджелудочной железы, тогда как у детей алкогольный и токсический факторы отступают на второй план. Исключение составляют подростки из группы риска – токсикоманы, алкоголизированные субъекты [6, 8, 11, 14].

Этиологические факторы развития ХП у детей многочисленны. В детском возрасте, в основном, ХП является вторичным заболеванием и только в 15% случаев – первичным процессом [3]:

- Острый панкреатит в анамнезе.
- Повышение (абсолютное или относительное) активности панкреатических ферментов в ткани ПЖ:
 - избыточная стимуляция ПЖ, в первую очередь определяемая характером питания;
 - наследственный панкреатит (преждевременная активация ферментов).
- Травма ПЖ.
- Системные процессы:
 - болезни соединительной ткани;
 - эндокринная патология;
 - гиперлипидемии;
 - гипотиреоз;
 - гиперпаратиреоз;
 - гиперкальцемия различного происхождения;
 - хроническая почечная недостаточность;
 - муковисцидоз.
- Инфекционный фактор:
 - вирус эпидемического паротита, вирусы гепатита, энтеровирусы, цитомегаловирусы, герпесвирусы, микоплазменная инфекция, сальмонеллез, инфекционный мононуклеоз и мн. др.;
 - гельминтозы (описторхоз, стронгилоидоз, аскаридоз и др.), а также панкреатит при сепсисе.
- Токсическое и медикаментозное воздействие – сульфаниламиды, ГКС, фуросемид, азатиоприн, эстрогены.
- Нарушение оттока панкреатического секрета:
 - аномалии протоков ПЖ, аномалии ПЖ, сдавление протоков извне, обтурация их камнем;
 - патология двенадцатиперстной кишки (наблюдается примерно у 40% больных), повышение интрадуоденального давления различного происхождения;
 - патология желчевыводящих путей (наблюдается примерно у 40% больных).

Значительно чаще в педиатрической практике в силу анатомо-физиологических и возрастных особенностей органов пищеварения развиваются вторичные панкреатиты.

У подростков при систематическом переедании, злоупотреблении жареной пищей относительный дефицит панкреатических ферментов и бикарбонатов ведет к закислению дуоденального содержимого и, как следствие, к дуоденога-

стральному рефлюксу, а замедление процесса гидролиза в двенадцатиперстной кишке (ДПК) способствует дуоденостазу. Причиной развития ХП с недостаточностью поджелудочной железы могут явиться и кислотозависимые заболевания. Результатом длительного, неконтролируемого закисления содержимого ДПК и избыточной секретинной стимуляции поджелудочной железы является хронический панкреатит. Вместе с тем закисление содержимого ДПК само по себе способствует преципитации желчных кислот, т. е. мешает реализации действия панкреатической липазы. В детском возрасте одной из частых причин развития недостаточности поджелудочной железы является вовлечение в воспалительный процесс фатерова соска, с последующим затруднением оттока панкреатического секрета [3–5].

■ Не вызывает сомнений, что своевременная диагностика и терапия заболеваний ПЖ у детей является одной из наиболее сложных проблем клинической гастроэнтерологии, решению которой должна способствовать современная классификация

РАБОЧАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ПАНКРЕАТИТОВ

В 2004 г. группой экспертов Научного центра здоровья детей РАМН был предложен вариант классификации хронического панкреатита у детей и подростков, который выделяет следующие категории:

- *по происхождению*: первичный (наследственный, врожденный дефицит ферментов – синдром Швахмана, Йохансена – Близзарда и др.); вторичный (на фоне желчнокаменной болезни, аномалий развития двенадцатиперстной кишки и желчевыводящих путей, язвенной болезни, хронических воспалительных заболеваний кишечника); идиопатический;
- *по течению*: рецидивирующий (болевого), латентный (безболевого);
- *по периоду*: обострение, субремиссия, клинико-лабораторная ремиссия;
- *по степени тяжести*: легкая, среднетяжелая, тяжелая (соответственно степени тяжести экзокринной недостаточности поджелудочной железы – компенсированная, субкомпенсированная, декомпенсированная);
- *патогенетические варианты*: паренхиматозный (иммунопатологический), кальцифицирующий (дисметаболический) обструктивный;
- *осложнения*: желудочнокишечные кровотечения, синдромом подпеченочной желтухи, панкреатогенная мальабсорбция и др.

Не вызывает сомнений, что своевременная диагностика и терапия заболеваний ПЖ у детей является одной из наиболее сложных проблем клинической гастроэнтерологии, решению которой должна способствовать современная классификация. Практика показывает, что, с одной стороны, отмечается опре-

деленная тенденция к нарастанию частоты этих заболеваний, с другой, – распознавание их представляет значительные трудности и вне специализированных учреждений нередко сопровождается диагностическими ошибками. Это касается и выявления патологии ПЖ как основного заболевания, и дифференциальной диагностики воспалительных (панкреатит) и функциональных ее изменений (диспанкреатизм, панкреатопатия), которые вообще не упоминаются в классификации. Необходимо также учитывать возможность аномалий и пороков развития ПЖ, среди которых чаще встречается врожденная гипоплазия ПЖ (синдром Швахмана).

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез хронического панкреатита заключается в задержке выделения и внутриорганной активации панкреатических ферментов – трипсина и липазы, осуществляющих аутолиз паренхимы железы, реактивное разрастание и рубцовое сморщивание соединительной ткани, которое затем приводит к склерозированию органа, хроническому нарушению кровообращения в поджелудочной железе.

В прогрессировании воспалительного процесса большое значение имеют процессы аутоагрессии. При хронических панкреатитах инфекционного происхождения возбудитель может проникнуть в поджелудочную железу из просвета двенадцатиперстной кишки (например, при дисбактериозе) или из желчных путей через панкреатические протоки восходящим путем, чему способствует дискинезия пищеварительного тракта, сопровождающаяся дуодено- и холедохопанкреатическим рефлюксом [7, 14, 20, 24–26].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Рецидивирующий хронический панкреатит может проявляться симптоматикой, идентичной таковой при остром панкреатите, но боль при нем может быть как постоянной, так и проходящей.

Несмотря на то что в классических случаях боль, локализуемая в области эпигастрия, иррадирует в спину, часто она бывает атипичной. Она может быть максимально выражена в правом или левом верхнем квадранте спины или становится разлитой по всему верхнему отделу живота. Иногда она иррадирует в верхний отдел грудной клетки или в бок.

Характерно, что боль ощущается в глубине живота и не купируется антацидами. Часто она усиливается после приема «тяжелой» пищи (особенно богатой жирами) и нередко настолько сильна, что приходится постоянно прибегать к помощи анальгетиков. [5, 8, 10, 11, 17–19]. Боль носит упорный характер и является серьезной проблемой для педиатров.

При осмотре детей, больных хроническим панкреатитом (в период обострения), у части из них можно выявить обложенность языка беловатым налетом, снижение массы тела и тургора кожи, а также признаки общей интоксикации и гиповитаминоза (бледность носогубного треугольника, «заеды» в области углов рта, сухость и шелушение кожи, ломкость волос, ногтей и т. д.). При пальпации живота отмечается

Рисунок 1. ХП и трофологическая недостаточность. Замкнутый круг патогенеза заболевания и осложнений



болезненность в подложечной области и левом подреберье, в т. ч. и в области проекции поджелудочной железы.

У многих больных (в период обострения) удастся выявить положительные симптомы:

- симптом Мейо – Робсона (болезненность в области левого реберно-позвоночного угла),
- симптом Кача (нарушение мышечной защиты, что обычно заметно при пальпации живота),
- реже – болезненность в точке Дежардена и/или в точке Шоффара [8, 10, 11, 17–19].

Симптомы Куллена, Тернера более характерны для взрослых пациентов.

Среди диспептических расстройств преобладают: нарушение аппетита, тошнота, метеоризм, повышенное слюноотделение. При обострении возможна рвота. Нарушение стула проявляется в запорах, чередовании диареи и запоров. Характерно снижение массы тела ребенка и разной степени выраженности астеновегетативные проявления. Поносы обусловлены нарушениями выделения ферментов поджелудочной железы и кишечного пищеварения. Характерно выделение большого количества зловонного кашеобразного кала с жирным блеском (стеаторея) и кусочками непереваренной пищи.

При тяжелых формах хронического панкреатита развиваются симптомы нарушения всасывания питательных веществ, что приводит не только к снижению массы тела, но и обезвоживанию, электролитным нарушениям, анемии (рис. 1).

В кале обнаруживаются нейтральный жир, крахмал. Чувствительным индикатором оценки экзокринной панкреатической секреции является эластаза-1, определяемая в сыворотке крови и/или в фекалиях. Определение активности эластазы-1 в стуле стало в последние годы современным золотым стандартом для оценки функции ПЖ. Панкреатическая эластаза-1 в неизмененном виде достига-

ет дистальных отделов кишечника и определяется иммуноферментным методом с применением моноклональных антител (Elastase 1 stool test). Доказана высокая информативность метода, который в этом отношении сопоставим с панкреозиминным тестом. В то же время определение эластазы-1 в кале намного дешевле и проще в проведении. Нормой считается значение эластазы-1 в кале выше 200 мкг/мл кала. Начиная с 2-месячного возраста легкой и средней панкреатической недостаточности у ребенка соответствует содержание эластазы-1 в кале – 100–200 мкг/г, а выраженной – 100 мкг/г кала.

В крови нередко обнаруживается умеренная гипохромная анемия, в период обострения – повышение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз, гипопроотеинемия и диспротеинемия за счет повышенного содержания глобулинов. При развитии сахарного диабета выявляются гипергликемия и глюкозурия, в более тяжелых случаях – нарушения электролитного обмена, в частности гипонатриемия.

Содержание трипсина, антитрипсина, амилазы и липазы в крови и амилазы в моче повышается в период обострения панкреатита, а также при препятствиях к оттоку панкреатического сока (воспалительный отек головки железы и сдавление протоков, рубцовый стеноз фатерова соска и др.). В дуоденальном содержимом концентрация ферментов и общий объем сока в начальном периоде болезни могут быть увеличенными, однако при выраженном атрофически-склеротическом процессе в железе эти показатели снижаются, имеет место панкреатическая гипосекреция [8, 10, 11, 17–19].

УЗИ органов брюшной полости является методом выбора. Выявляется нечеткость контуров ПЖ, повышение эхогенности, диффузное или локальное увеличение размеров железы, расширение вирсунгова протока, наличие кальцинатов.

Дуоденорентгенография выявляет деформации внутреннего контура петли двенадцатиперстной кишки и вдавления, обусловленные увеличением головки поджелудочной железы. Радиоизотопное сканирование показывает размеры и интенсивность тени поджелудочной железы; в диагностически сложных случаях проводят компьютерную томографию [6, 10, 11, 17–19, 27, 30, 31].

Экзокринная секреция ПЖ при панкреатитах у детей страдает относительно мало, однако ее оценка может помочь в диагностическом процессе и имеет большое значение для выработки тактики ведения больного, особенно в стадии ремиссии.

ЛЕЧЕНИЕ ХП

Терапия ХП основана на следующих принципах

1. купирование болевого синдрома и предотвращение последующего развития геморрагической формы панкреатита во избежание хирургических осложнений.
2. Уменьшение интоксикации, приводящей к мультиорганным повреждениям.
3. Устранение экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ.
4. Создание функционального покоя ПЖ и подготовка органа к функциональным нагрузкам.

5. Предотвращение рецидивирования при сохраняющемся причинном факторе.

Большая роль в снижении панкреатической секреции принадлежит лечебному питанию. Диета при ХП не должна оказывать стимулирующего влияния на ПЖ. Назначают голод, по показаниям парентеральное питание, что уменьшает панкреатическую секрецию. При легких обострениях ограничивают количество принимаемой пищи и назначают обезжиренную углеводно-белковую пищу (овсяную или рисовую каши на воде, макаронные изделия, нежирные сорта мяса и др.).

Через 3–5 дней от начала обострения диета постепенно расширяется (стол №5 П). Однако следует постоянно ограничивать прием пищевых продуктов, способных стимулировать панкреатическую секрецию: жиров (особенно подвергшихся термической обработке), кислот, исключить продукты твердой и густой консистенции, резко ограничить молочные продукты, богатые кальцием (сыры, творог). Приемы пищи должны быть частыми и небольшими по объему (не более 300 г; 2 500–3 000 кал/сут). В состав суточного рациона должны включаться жиры – 80 г/сут (70% растительных, 30% животных), белки – 80–120 г/сут (яичный белок, нежирные сорта мяса и рыбы в отварном виде), углеводы – 600 г/сут предпочтительно в виде полисахаридов [10, 11, 17–20, 23, 28, 30–32].

Большинство случаев обострения (90%) разрешается за 3–7 дней. Комплекс терапевтических мероприятий включает:

- холод на живот, анальгетики, спазмолитики, антигистаминные;
- внутривенное введение кристаллоидных и коллоидных растворов до 3 л/сут;
- исключение перорального питания на 2–3 суток; устранение гипокальциемии при ее наличии;
- антибиотикотерапия, если установлен инфекционный генез заболевания, в/м;
- антисекреторные средства, соматостатин парентерально [10, 11, 17–20, 23, 28, 30–32].

Основные задачи лечения ХП – устранение боли и явлений мальабсорбции. Прием ферментных и антисекреторных препаратов также обладает противоболевым эффек-

том, т. к. повышая содержание протеаз в просвете начального отдела кишечника, позволяет снизить секрецию панкреатических ферментов и уменьшить давление в протоковой системе и тканях ПЖ.

Несмотря на разнообразие патогенетических механизмов развития ХП, панкреатическая недостаточность является причиной нарушения процессов кишечного переваривания, всасывания нутриентов и снижения трофологического статуса больного, что обуславливает необходимость ее коррекции путем включения ферментных препаратов (ФП) в комплексную терапию детей.

Целью назначения ФП является не только компенсация секреторной недостаточности поджелудочной железы, но и коррекция нарушенной патологическим процессом секреторной деятельности других пищеварительных желез.

Подбор ферментного препарата для эффективного лечения заболеваний органов пищеварения у детей зачастую представляет собой весьма нелегкую задачу ввиду имеющегося в настоящее время большого выбора пищеварительных ферментов, отличающихся друг от друга числом и активностью входящих в их состав компонентов.

Неправильное использование энзимов может способствовать развитию нежелательных эффектов и дискредитации лекарственного средства.

Так, в педиатрической практике весьма ограничено назначение ферментных препаратов, содержащих компоненты желчи, из-за возможности усиления панкреатической секреции и холереза.

Выбор ферментного препарата для лечения ХП должен быть основан на следующих принципах:

- содержание липазы на один прием пищи – 30 000 ЕД, т. к. при панкреатической недостаточности в первую очередь нарушается переваривание жиров;
- наличие оболочки, защищающей ферменты от переваривания желудочным соком, т. к. липаза и трипсин, входящие в их состав, быстро теряют активность, и до попадания в 12-перстную кишку могут полностью разрушиться;
- малый размер гранул, наполняющих капсулы, т. к. одновременная эвакуация препарата с пищей происходит при размере его частиц не более 2 мм;

Таблица 1. Панкреатические ферменты и их роль в пищеварении [33]

Ферменты	Оптимальные для активности значения pH	Действие
Энтерокиназа (секретируется в тонкой кишке)	5,2–6,0	Превращает трипсиноген в трипсин в просвете 12-перстной кишки
Протеолитические ферменты: • трипсиноген (трипсин) • химо трипсиноген (химо трипсин) • карбоксиполипептидаза • различные эластазы и нуклеазы	7,9–9,7	Трипсин и химо трипсин гидролизуют белки до полипептидов и дипептидов; карбоксиполипептидаза гидролизует пептиды до аминокислот
Амилолитические ферменты: панкреатическая амилаза	6,7–7,2	Гидролизует крахмал, гликоген и другие углеводы (не целлюлозу) до дисахаридов и трисахаридов
Липолитические ферменты: липаза, фосфолипаза A1, A2, эстераза	8,0	Липаза гидролизует нейтральный жир до жирных кислот и моноглицеридов; фосфолипазы расщепляют фосфолипиды с высвобождением жирных кислот; эстераза гидролизует эфиры холестерина

- быстрое освобождение ферментов в верхних отделах тонкой кишки;
- отсутствие желчных кислот в составе препарата [3, 10, 12, 13, 16, 17, 21, 25, 29].

В детском возрасте целесообразно ограничивать применение энзимных средств, содержащих компоненты слизистой оболочки желудка ввиду невысокой частоты встречаемости пониженной секреторно/кислотообразующей функции желудка и возможности стимулирования секреции поджелудочной железы.

На фармакологическом рынке РФ представлено большое количество ферментных препаратов панкреатина.

Эффективность лечения ферментными препаратами оценивается клинически и методами лабораторной диагностики. При этом наиболее информативны копрологическое исследование кала и тесты, основанные на определении экскреции жира с калом. Исследования проводятся по методу Ван де Камера (количественное определение жиров в кале), инфракрасной спектрофотометрией, радиоизотопными и другими методами.

В настоящее время для контроля внешнесекреторной функции поджелудочной железы и адекватности заместительной терапии распространение получил эластазный тест. В отличие от существующих неинвазивных тестов эластазный тест позволяет выявить эндокринную недостаточность поджелудочной железы уже на ранних стадиях заболевания. Эластаза в кале наиболее достоверно отражает экзокринную недостаточность поджелудочной железы, т. к. в отличие от остальных ферментов не инактивируется при транзите по кишечнику [3, 5, 10, 12, 13, 16, 17, 21, 25, 29, 30].

Использование препаратов, содержащих панкреатические ферменты, учитывая, что они практически не обладают системным действием, считается безопасным, с немногочисленными побочными эффектами, частота которых сопоставима с плацебо. Наиболее часто встречаемыми побочными эффектами терапии панкреатическими ферментами являются: головная боль (6%), головокружение (6%), боли в области живота (9%) и метеоризм (www.micromedex.com). Одним из

самых неблагоприятных эффектов терапии панкреатическими ферментами считают фиброзную колонопатию, которая была описана у больных с муковисцидозом, получавших более 24 000 МЕ липазы на 1 кг массы тела в сутки.

Основными факторами, которые снижают эффективность дотационной терапии экзогенными панкреатическими ферментами, являются: недостаточная доза ферментных препаратов, высокая кислотность содержимого в просвете кишечника, синдром избыточного бактериального роста. Кислотность, уровень pH которой ниже 4, приводит к необратимой инактивации эндогенной и экзогенной (в препаратах без кишечнорастворимой оболочки) липазы поджелудочной железы, образованию солей желчных кислот и нарушению всасывания жиров. Необходимо отметить, что эффективность препаратов, имеющих кишечнорастворимую оболочку, достоверно выше при $\text{pH} > 5$. В связи с этим рекомендуется подбор индивидуальной дозы панкреатических ферментов, подавление секреции соляной кислоты в желудке ингибиторами протонной помпы или блокаторами H₂-рецепторов гистамина.

При недостаточной эффективности лечения ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ препаратами, содержащими панкреатические ферменты, рекомендуют последовательно: 1) привести в соответствие время приема препарата и пищи; 2) увеличить дозу панкреатических ферментов; 3) назначить лекарственные средства, подавляющие секрецию. Если вышеуказанные меры не приведут к повышению эффективности терапии, необходимо провести диагностические мероприятия, которые помогут установить причину резистентности стеатореи (в частности, лямблиоз кишечника, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, синдром слепой петли и др.).

Хирургическое лечение показано при тяжелых формах панкреатита, рубцово-воспалительном стенозировании холедоха или висцерального протока, абсцедировании или развитии кисты железы. Характер операции в каждом случае определяется особенностями воспалительного процесса в поджелудочной железе и характером возникшего осложнения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Бельмер С.В. Болезни поджелудочной железы у детей. С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина. Лекции по педиатрии. Т. 3. Гастроэнтерология. Под ред. В.Ф. Демина, С.О. Ключникова, Л.Н.Цветковой, Ю.Г. Мухиной. М., 2003. С. 254-264.
2. Газизова А.Р. Хронический панкреатит (Клинико-биохимическое исследование): Автореф. дис. канд. мед. наук. Уфа, 2001.
3. Римарчук Г.В. Современная диагностика и терапия хронического панкреатита у детей. *Gastronewsлайн*, 2008, 2: 34-42.
4. Бельмер С.В. Врожденные причины экзокринной недостаточности поджелудочной железы. С.В. Бельмер, А.А. Коваленко, Т.В. Гасилина. *Русский медицинский журнал. Детская гастроэнтерология и нутрициология*, 2004, 12, №16: 984-987.
5. Римарчук Г.В. Заболевания поджелудочной железы. Г.В. Римарчук, Л.А. Щеплягина. Детская гастроэнтерология: Избранные главы. М., 2002. С. 390-423.
6. Губергриц Н.Б., Штода Л.А., Линевская К.Ю. Биохимическая диагностика хронического рецидивирующего панкреатита. *Клин. лаб. диагностика*, 1999, 8: 3-10.
7. Губергриц Н.Б., Христич Т.Н. Клиническая панкреатология. Донецк: ООО «Лебедь». 2000.
8. Жуков Н.А., Жукова Е.Н., Афанасьева С.Н. Клинические формы хронического рецидивирующего панкреатита и их патогенетические особенности. Актуальные проблемы терапии на рубеже веков: Сб. науч. тр. Омск, 2001. С. 54-58.
9. Ивашкин В.Т. О классификации хронического панкреатита. *Клин. мед.*, 1990, 10: 96-99.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.