



*О.В. Тяжка, А.О. Горобець, В.В. Климчук, Т.А. Богданова*

## Особливості ураження підшлункової залози при целиакії у дітей

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

У статті наведено огляд вітчизняної та зарубіжної літератури щодо особливостей ураження підшлункової залози при целиакії, а також про частоту та характер ураження (функціональне та органічне) її у дітей. Розглянуто патогенетичні механізми формування панкреатичної недостатності у дітей з глютеночутливою ентеропатією, механізми посилення головних симптомів основного захворювання на тлі зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози. Обґрунтовано потребу в комплексному обстеженні дітей з целиакією, у тому числі у визначенні стану підшлункової залози та її екзокринної функції з подальшою корекцією лікування відповідно до порушень.

**Ключові слова:** целиакія, екзокринна недостатність підшлункової залози, фекальна еластаза, діти.

Целиакія (глютеночутлива ентеропатія, глютенна хвороба, нетропічна спру, хвороба Гі — Гейбнера, глютеночутлива спру, ідіопатична стеаторея, кишковий інфантілізм) — генетично детерміноване аліментарне захворювання, для якого характерне формування зворотної атрофічної ентеропатії у відповідь на токсичну дію глютену з подальшим розвитком синдрому мальабсорбції і різноманітними порушеннями обміну речовин [8]. Лаконічнішим є визначення целиакії Всесвітньої організації гастроентерологів (WGO) 2013 р. як хронічної імунологічно опосередкованої форми ентеропатії, що уражує тонку кишку генетично схильних осіб і виникає в разі вживання глютенівмісних продуктів [20, 35].

Актуальність целиакії безсумнівна з огляду на зростання поширеності патології останніми десятиліттями, складності патогенетичних механізмів, труднощі діагностики, превалювання атипичних форм, які найчастіше зумовлені вторинним ураженням інших органів і систем (а не класичних/типових виявів у вигляді діареї, метеоризму та трофологічної недостатності), незадовільний комплекс лікування, а також розвиток асоційованих захворювань (таблиця).

Вторинні ураження органів при целиакії різноманітні й часто є провідними в клінічній картині захворювання. Нерідко вони стають причиною пізньої діагностики основного захворювання. До

них належать залізорефрактерна анемія, порушення сутінкового зору, полінейропатії, остеопороз та патологічні переломи кісток, порушення згортання крові, дерматити, алопеція, ураження зубної емалі, вторинний імунодефіцит, рецидивні афтозні стоматити, затримка фізичного, розумового та статевого розвитку, аменорея у дівчаток-підлітків, невиношування вагітності тощо [2].

За сучасними уявленнями, розвиток типових симптомів целиакії (діарея, метеоризм, ознаки мальабсорбції) зумовлений ураженням не лише слизової оболонки тонкої кишки, а й тих органів, що мають з нею тісні структурно-функціональні (анатомо-фізіологічні) зв'язки, зокрема підшлункової залози (ПЗ) і біліарного тракту [7, 15, 16, 31]. За даними літератури, інтенсивність діарейного синдрому при целиакії значною мірою залежить від ступеня вторинної панкреатичної недостатності [7, 22—24].

Залучення ПЗ в патологічний процес у разі глютеночутливої ентеропатії супроводжується функціональними порушеннями з розвитком зовнішньосекреторної недостатності ПЗ (ЗНПЗ) [21, 30], а також органічними ураженнями органа з формуванням панкреатиту [14]. Пригнічення екзокринної функції ПЗ при целиакії першим описав D.A. Dreiling.

Дані про частоту ЗНПЗ у разі глютеночутливої ентеропатії досить варіабельні, що може бути пов'язано із застосуванням різних методик дослідження функції ПЗ. Так, за даними P.T. Regan і співавторів [32], ЗНПЗ виявляли у половини хворих на целиакію, J.S. Leeds і співавторів [27] — у третини. A. Carroccio і співавторів [18] виявили зниження продукції трипсину і/або ліпази у 22,7 %

Стаття надійшла до редакції 23 червня 2015 р.

Тяжка Олександра Василівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри педіатрії № 1

01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8-А

Тел. (044) 465-17-88. E-mail: pediatrics1@mail.ru

Таблиця

## Клінічні вияви целиакії

Типові симптоми	Атипові симптоми/ вторинні розлади	Асоційовані стани
Діарея Метеоризм Трофологічна недостатність	<b>Зумовлені синдромом мальабсорбції</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сидеропенічна анемія</li> <li>• Низькорослість</li> <li>• Остеопенія</li> <li>• Стеатоз печінки</li> <li>• Рецидиви абдомінального болю</li> </ul>	<b>Глютенозалежні</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Цукровий діабет 1 типу</li> <li>• Тиреоїдит</li> <li>• Автоімунний гепатит</li> <li>• Синдром Шегрена</li> <li>• Хвороба Аддісона</li> <li>• Автоімунний атрофічний гастрит</li> </ul>
	<b>Незалежні від мальабсорбції</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Герпетиформний дерматит</li> <li>• Гіоплазія зубної емалі</li> <li>• Атаксія</li> <li>• Алопеція</li> <li>• Первинний біліарний цироз</li> <li>• Ізольована гіпертрансамілаземія</li> <li>• Рецидивний афтозний стоматит</li> <li>• Міастенія Гравіса</li> <li>• Рецидивний перикардит</li> <li>• Псоріаз</li> <li>• Полінейропатія</li> <li>• Епілепсія</li> <li>• Васкуліти</li> <li>• Дилатаційна кардіоміопатія</li> <li>• Гіпо- та гіпертиреозидизм</li> </ul>	<b>Глютенонезалежні</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Синдром Дауна</li> <li>• Синдром Тернера</li> <li>• Синдром Вільямса</li> <li>• Природжений дефіцит IgA</li> </ul>

пацієнтів дитячого віку за результатами секретин-церулеїнового тесту. Пізніше ж вони повідомили про зниження вмісту хімотрипсину в калі 37 % обстежених [19]. О.Ю. Губська, яка досліджувала зовнішньосекреторну функцію ПЗ за методом визначення фекальної еластази-1 у калі, виявила ЗНПЗ різного ступеня у 16,7 % хворих із рефрактерною до стандартної терапії формою захворювання [5] і у 18,7 % — з целиакією [6].

Н.Б. Губергриц та співавтори [3] за допомогою аналогічного методу дослідження у 15,6 % хворих на целиакію виявили легку панкреатичну недостатність, у 3,1 % — помірну, у 3,1 % — тяжку.

За даними О. Sadr-Azodi і співавторів [33], ризик розвитку панкреатиту в хворих із глютенною ентеропатією зростає майже втричі, а із ЗНПЗ — у понад 5 разів.

С.В. Бельмер та співавтори [1] виявили ураження ПЗ у 88 % дітей в активну стадію целиакії, а також у 79 % — у фазу ремісії. Підвищення активності трипсину в сироватці крові, що є маркером деструкції тканин ПЗ, спостерігалось у 37 % дітей в активну фазу захворювання і у 12 % у фазу ремісії. Стеаторею за результатами копрограми виявлено у 18 % пацієнтів у активну фазу та у 58 % в стадію ремісії, що корелювало з результатами УЗД: ознак хронічного панкреатиту не помічено в активну фазу целиакії та діагностовано у 58 % дітей у стадію ремісії. На підставі цих даних автори зро-

били висновок про поступове формування хронічного панкреатиту та розвиток ЗНПЗ навіть на тлі ремісії основного захворювання.

На противагу цьому, А. Саггосіо і співавтори [17] виявили зниження рівня фекального хімотрипсину у 36,9 % дітей з глютеночутливою ентеропатією до лікування, у 26,1 % — через 30 днів та лише у 4,3 % хворих через 60 днів від початку лікування. Тобто без хронічного панкреатиту та за суворого дотримання безглютенової дієти функціональна активність ПЗ у дітей відновлюється до початкового рівня.

Функціональна активність ПЗ значною мірою регулюється гастроінтестинальними гормонами, зокрема тими, що виділяють клітини слизової оболонки тонкої кишки (СОТК) [11]. У дітей з целиакією внаслідок розвитку запально-дистрофічних змін у СОТК зменшується продукція кишкової ентерокинази та холецистокиніну-панкреозиміну. Таким чином, навіть якщо ПЗ при целиакії не уражена і здатна виробляти достатню кількість ферментів, останні не активуються в просвіті дванадцятипалої кишки (ДПК). Розвивається так звана ентерогенна панкреатична недостатність. Встановлено, що в разі парентерального введення штучних стимуляторів секреції ПЗ рівні ферментів нормалізувалися [3, 19]. Важливими є також недостатне скорочення жовчного міхура та надходження жовчі в просвіт тонкої кишки за

дефіциту холецистокініну-панкреозиміну, що з часом призводить до біліогенної панкреатичної недостатності [7, 26, 29].

За даними С.В. Бельмера та співавторів [1], при целиакії на тлі гіперрегенераторної атрофії СОТК спостерігаються гіперплазія D-клітин у криптах та гіперпродукція соматостатину. Цей гормон, як відомо, пригнічує інші гормони та регуляторні пептиди травного каналу, в тому числі ентерокиназу, холецистокінін-панкреозимін та гастрин [13]. Гастрин є важливим трофічним чинником для тканин ПЗ, тому в разі зниження його виділення G-клітинами поступово розвивається панкреатична недостатність і створюються умови для хронічного запального процесу в органі [4].

Розвитку хронічного панкреатиту та зниженню зовнішньосекреторної функції ПЗ у пацієнтів з целиакією також сприяють мікроциркуляторні порушення й ішемія паренхіми органа внаслідок підвищення продукції вазоактивного інтестинального пептиду (VIP) [11].

Загальне виснаження організму і гіпотрофія, які є типовими для захворювання, супроводжуються порушенням функції всіх травних залоз, у тому числі й ПЗ, зниженням толерантності до компонентів хімусу, мальабсорбцією, дестабілізацією клітинних мембран, підвищеною готовністю клітин до цитолізу. Внаслідок цього зростає ймовірність гострого або загострення хронічного панкреатиту [3, 9, 11, 15, 25].

Можливі й інші причини панкреатичної недостатності. Скажімо, відомо, що потрапляння в товсту кишку залишків недостатньо перетравленої їжі стимулює проліферацію в ній умовно-патогенної мікрофлори (УПМ). У процесі розщеплення компонентів хімусу цими бактеріями підвищується газоутворення в товстій кишці з розвитком метеоризму. Підвищення внутрішньокішкового тиску сприяє цекоілеальному рефлюксу та подальшому обміненню тонкої кишки УПМ. Таким чином формується синдром надлишкового бактеріального росту (СНБР) в тонкій кишці. Продукти бактеріального розщеплення їжі, такі як індол, скатол, крезол, фенол, сірководень, аміак та ендотоксини УПМ, посилюють кишкову перистальтику, прискорюють пасаж їжі, тим самим зменшуючи контакт панкреатичних ферментів із хімусом [3].

Важливу роль у патогенезі ентерогенної панкреатичної недостатності відіграє також зниження рН хімусу за СНБР, через що інактивуються протеолітичні ферменти ПЗ (як власні, так і екзогенні) [9, 10].

Крім того, бактеріальне обмінення зумовлює у 69 % хворих на целиакію передчасну бактеріальну декон'югацію жовчних кислот у ДПК з утворенням вільних форм, які мають детергентні властивості та порушують всмоктування жирів, натрію і води. Внаслідок цього посилюється діарея і поглиблюється трофологічна недостатність [4].

Оскільки в крові дітей з глютенною ентеропатією виявляють автоантитіла до різних органів, у тому числі й до острівцевих клітин ПЗ, цілком імовірний також автоімунний механізм ураження органа [34]. Крім того, у 21 % хворих целиакія поєднана з такими автоімунними захворюваннями, як цукровий діабет 1 типу, автоімунний тиреоїдит та гепатит тощо (див. таблицю) [4, 12, 28, 35].

Беручи до уваги наведені вище дані, можна зробити висновок, що формується так зване зачароване коло: зміни СОТК при целиакії зумовлюють ентерогенну панкреатичну недостатність, а порушення функції ПЗ не лише посилює симптоми глютенної непереносимості, а й поглиблює запально-дистрофічні процеси в СОТК.

Патогенез целиакії та асоційованих з нею станів, вторинних розладів з боку різних органів і систем є складним і ще далеко не вивченим. Поглиблені дослідження в цій галузі дадуть змогу поліпшити лікування та якість життя дітей з целиакією. Під час аналізу даних літератури встановлено, що ураження ПЗ та її екзокринна недостатність можуть бути однією з провідних причин незадовільної ефективності стандартної терапії у дітей з глютенною хворобою. Тому обстеження усіх пацієнтів з целиакією повинно обов'язково передбачати визначення стану ПЗ та її екзокринної функції з подальшою корекцією лікування з урахуванням порушень.

Патология поджелудочной железы, первичная и вторичная панкреатическая недостаточность при заболеваниях кишечника // Новости медицины и фармации. — 2012. — Гастроэнтерология (434) (тематический номер)— С. 15—22.

## Література

1. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Мухина Ю.Г. Поражение поджелудочной железы при целиакии // 2010, электронный ресурс, точка доступа <http://medic.ua/bolezni/porazhenie-podzheludochnoy-zhelezyi-pri-tseliakii/>
2. Ботьбот Ю.К., Бордий Т.А. Целиакия: редко встречается или диагностируется? // 3 турботою про дитину. — 2012. — № 7 (34). — С. 10—15.
3. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Голубова О.А. Патология поджелудочной железы, первичная и вторичная панкреатическая недостаточность при заболеваниях кишечника // Новости медицины и фармации. — 2012. — Гастроэнтерология (434) (тематический номер)— С. 15—22.
4. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М. Кто виноват в том, что ферментные препараты не всегда достаточно эффективны: врач, пациент или поджелудочная железа? // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 6 (80). — С. 81—93.

5. Губская Е.Ю. Нарушение безглютеновой диеты и внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы как две основные причины неудовлетворительных результатов лечения целиакии // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 4. — С. 57–60.
6. Губська О.Ю., Чичула Ю.В., Кугмерова Н.В. Функціональний стан підшлункової залози у хворих на целиакию // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 5. — С. 8–10.
7. Дорофеев А.Э., Руденко Н.Н. Целиакия и ее внекишечные проявления // Новости медицины и фармации. — 2012. — Гастроэнтерология (434) (тематический номер). — С. 24–28.
8. Клинические аспекты целиакии у детей: пособие для практических врачей-педиатров. — М., 2007. — 79 с.
9. Линеvский Ю.В., Линеvская К.Ю., Воронин К.А. Синдром мальассимиляции и его лечение у больных хроническим панкреатитом // Мистецтво лікування. — 2006. — № 4. — С. 13–15.
10. Линеvский Ю.В., Линеvская К.Ю., Воронин К.А. Целиакия: современные аспекты проблемы // Новости медицины и фармации. — 2009. — Гастроэнтерология (304) (тематический номер).
11. Маев И.В., Кучеряvый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. — М.: ОАО «Издательство «Медицина»: издательство «Шико», 2008. — Т. 1. — 416 с.
12. Наумова О.А. Особенности питания больных целиакией // Сучасні медичні технології. — 2010. — № 2. — С. 124–127.
13. Arilla E., Hernander M. et al. Vодification of somatostatin. Content and binding in jejunum from celiac children // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1987. — Vol. 6. — N 2. — P. 228–233.
14. Basha J., Appasani S., Vaiphei K., Singh K., Kochhar R. Celiac disease presenting as recurrent pancreatitis and pseudocyst // JOP. — 2012. — Sep. 10; 13 (5). — P. 533–535.
15. Bolshova E.V., Lukashuk I.V., Lukashuk V.D. Pancreatic exocrine insufficiency and its correction in children with type 1 diabetes in combination with celiac disease // Lik. sprava. — 2015. — N 1–2. — P. 167–169.
16. Brusca I. Overview of biomarkers for diagnosis and monitoring of celiac disease // Adv Clin. Chem. — Epub 2015. — Jan 21.
17. Carroccio A., Iacono G., Lerro P. et al. Role of pancreatic impairment in growth recovery during gluten-free diet in childhood celiac disease // Gastroenterol. — 1997. — Vol. 112, N 6. — P. 1839–1844.
18. Carroccio A., Iacono G., Montalto G. et al. Exocrine pancreatic function in children with coeliac disease before and after a gluten free diet // Gut. — 1991. — Vol. 32. — P. 796–799.
19. Carroccio A., Iacono G., Montalto G. Pancreatic enzyme therapy in childhood celiac disease: a double-blind prospective randomized study // Dig. Dis. Sci. — 1995. — Vol. 40, N 12. — P. 2555–2560.
20. European Society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for the diagnosis of celiac disease // JPGN. — Vol. 54. — N 1. — P. 136–160.
21. Evans K.E., Leeds J.S., Morley S., Sanders D.S. Pancreatic insufficiency in adult celiac disease: do patients require long-term enzyme supplementation? // Dig. Dis. Sci. — 2010. — N 55 (10). — P. 2999–3004.
22. Fernández de Bobadilla M.V., Ortega E., Moreno Torres R., Tovar M. et al. Diagnostic screening for subclinical celiac disease using a rapid test in children aged 2 to 4 // Pediatr Res. — 2015. — [Epub ahead of print]
23. Green P.H., Krishnareddy S., Lebwohl B. Clinical manifestations of celiac disease // Dig. Dis. — 2015. — N 33 (2). — P. 137–140 Epub 2015 Apr 22.
24. Gubergrits N.B. Pancreatic excretory insufficiency as a cause of low efficacy of celiac disease treatment // Pancreatolgy: abstracts of the 41st European Pancreatic Club Meeting, Szeged, Hungary. — 2009. — Vol. 9, N 4. — P. 461–462.
25. Halabi I.M. Coeliac disease presenting as acute pancreatitis in a 3-year-old // Ann. Trop. Paediatr. — 2010. — N 30 (3). — P. 255–257.
26. Huang C., Lichtenstein D.R. Pancreatic and biliary tract disorders in inflammatory bowel disease // Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. — 2002. — Vol. 12, N 3. — P. 535–559.
27. Leeds J.S., Hopper A.D., Hurlstone D.P. et al. Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms? // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2007 Feb 1. — 25 (3). — P. 265–271.
28. Masoodi I., Wani H., Alsayari K. et al. Celiac disease and autoimmune pancreatitis: an uncommon association. A case report // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — N 23 (12). — P. 1270–1272.
29. Maton P.N., Selden A.C., Fitzpatrick M.L., Chadwick V.S. Defective gallbladder emptying and cholecystokinin release in celiac disease: Reversal by gluten-free diet // Gastroenterology. — 1985. — 88. — 391 p.
30. Pezzilli R. Exocrine pancreas involvement in celiac disease: a review // Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. — 2014. — N 8 (3). — P. 167–172.
31. Pinto-Sánchez M.I., Bercik P., Verdu E.F., Bai J.C. Extraintestinal manifestations of celiac disease // Dig. Dis. — 2015. — N 33 (2). — P. 147–154. Epub 2015 Apr 22.
32. Regan P.T., Di Magno E.P. Exocrine pancreatic insufficiency in celiac sprue: a cause of treatment failure // Gastroenterol. — 1980. — Vol. 78, N 3. — P. 484–487.
33. Sadr-Azodi O., Sanders D.S., Murray J.A., Ludvigsson J.F. Patients With Celiac Disease Have an Increased Risk for Pancreatitis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2012 Jul 16.
34. Volta U., De Franceschi L., Molinaro N. et al. Organ-specific autoantibodies in coeliac disease: do they represent an epiphenomenon or the expression of associated autoimmune disorders? // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1997. — Vol. 29, N 1. — P. 18–21.
35. WGO Global guide lines of Celiac disease // J. Clin. Gastroenterol. — Vol. 47. — N 2. — P. 121–126.

*А.В. Тяжкая, А.А. Горобец, В.В. Климчук, Т.А. Богданова*

### **Особенности поражения поджелудочной железы при целиакии у детей**

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

В статье представлен обзор отечественной и зарубежной литературы об особенностях поражения поджелудочной железы при целиакии. Приведены данные о частоте и характере поражения указанного органа (функционального и органического) у детей. Рассмотрены патогенетические механизмы формирования панкреатической недостаточности у детей с глютеночувствительной энтеропатией, а также механизмы усиления главных симптомов основного заболевания на фоне внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Обоснована необходимость в комплексном обследовании детей с целиакией, в том числе в определении состояния поджелудочной железы и ее экзокринной функции с последующей коррекцией лечения согласно выявленным нарушениям.

**Ключевые слова:** целиакия, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, фекальная эластаза, дети.

*O.V. Tyazhka, A.O. Horobets, V.V. Klimchuk, T.A. Bogdanova*

### **Pancreatic lesions' features in children with celiac disease**

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article presents the review of domestic and foreign literature relating to the features of pancreas' lesions in patients with celiac disease. The data of the frequency and nature of pancreas' lesions (functional and organic) in children with celiac disease and its pathogenesis have been presented. The comprehensive study is necessary for children with celiac disease, including determining the status of pancreas and its exocrine function, subsequent correction of the treatment according to the violations.

**Key words:** celiac disease, exocrine pancreatic insufficiency, fecal elastase, children.