

ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ

Ю. В. Карпушенко

Харьковский национальный медицинский университет

Приведены данные отечественной и зарубежной литературы по вопросам диагностики патологии поджелудочной железы у детей. Основываясь на собственных исследованиях, рекомендованы наиболее доступные и информативные методы: постпрандиальное ультразвуковое исследование поджелудочной железы, исследование панкреатических ферментов в крови (α -амилазы, липазы, трипсина), копрограммы, определение эластазы-I кала.

ДІАГНОСТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В ДІТЕЙ

Ю. В. Карпушенко

Наведено узагальнені дані вітчизняної та закордонної літератури щодо питань діагностики патології підшлункової залози в дітей. На підставі власних досліджень рекомендовано найбільш доступні та інформативні методи: постпрандіальне ультразвукове дослідження підшлункової залози, дослідження панкреатичних ферментів у крові (α -амілази, ліпази, трипсину), копрологічне дослідження та визначення еластази-I калу.

DIAGNOSTICS OF PANCREAS DISEASES IN CHILDREN

Ju. V. Karpushenko

Generalized backgrounds of home and foreign literature, devoted to questions of pancreas pathology diagnostics in children are performed in article. According to own researches postprandial USD of pancreas, pancreatic enzymes blood test (α -amylase, trypsin, lipase), coprological test, elastase-I feces test are recommended.

Значительная распространенность патологии пищеварительной системы у детей (по данным МЗ Украины (2009), заболевания органов пищеварения занимают 2 место после заболеваний органов дыхания и составляют 7,90%), тенденция к ее росту и рецидивированию является актуальной проблемой педиатрии. Особое место среди заболеваний органов пищеварения у детей принадлежит патологии поджелудочной железы (ПЖ) — одному из самых сложных разделов детской гастроэнтерологии, поскольку ее симптомы могут быть сходными с другими заболеваниями, а точная верификация затруднена вследствие ограниченных возможностей диагностики [2, 5].

Частота хронического панкреатита (ХП) во всем мире увеличивается [2, 7], однако сведения о распространенности панкреатитов в детском возрасте крайне разноречивы. Имеющиеся расхождения обусловлены отсутствием унифицированной классификации заболеваний ПЖ в детском возрасте и отсутствием единого логического подхода к выявлению ХП

[3, 9, 11], нерациональным несбалансированным питанием (частота билиарного панкреатита). С другой стороны, имеет место и гипердиагностика ХП (изменения паренхимы ПЖ при ультразвуковом исследовании (УЗИ) нередко рассматриваются в качестве достаточно-го основания для постановки диагноза) [3, 11].

Врач практического здравоохранения среди заболеваний ПЖ чаще всего сталкивается с реактивным панкреатитом (панкреатопатией, диспанкреатизмом). Реже диагностируется ХП (рецидивирующий или латентный), аномалии и пороки развития ПЖ [1, 2, 15]. В настоящее время не существует единого термина, наиболее емко и полно отражающего реактивные изменения ПЖ. В литературе они обозначаются как реактивный панкреатит, панкреатопатия, диспанкреатизм. Данные состояния чаще всего являются следствием какого-либо заболевания или могут предшествовать непосредственно воспалительному процессу в ткани самой железы. В России детские гастроэнтерологи

чаще используют термин «диспанкреатизм». Реактивный панкреатит считают несамостоятельным заболеванием, а преходящим симптомокомплексом, проявляющимся как на фоне заболеваний органов, функционально связанных с ПЖ, так и при другой патологии [4, 10]. На Западе для обозначения реактивных изменений ПЖ используют понятия функционального нарушения ПЖ или вторичной панкреатической недостаточности [7, 14]. В нашей стране термины «реактивный панкреатит», «панкреатопатия», «диспанкреатизм» используют как равнозначные. Однако следует иметь в виду, что, согласно МКБ-10, единственным легитимным в настоящее время термином, при отсутствии признаков воспаления и наличии характерных панкреатических абдоминальных болей, иногда при незначительном повышении уровня амилазы в крови, является термин «дисфункция сфинктера Одди, панкреатический вариант» [3, 11]. Но и украинские, и российские детские гастроэнтерологи отмечают необходимость более четкой и конкретной формулировки подобных изменений ПЖ, которые, несомненно, имеют место в педиатрической практике [4, 15]. Более четко определяется понятие ХП, который у детей в основном является вторичным заболеванием и только в 14% — первичным [3, 6].

Поражения ПЖ у детей отличаются многообразием и полиэтиологичностью [4, 11]. Среди множества факторов основную роль играет патология двенадцатиперстной кишки (41,8%), желчевыводящих путей (41,3%), а также несоблюдение диеты, травма, перенапряжение нервной системы, инфекционные и вирусные заболевания, гельминтозы, болезни соединительной ткани, патология эндокринной системы, хроническая почечная недостаточность [2, 15]. Одно из ведущих мест в числе причин панкреатита занимает холелитиаз [2, 11]. Среди факторов, способствующих нарушению деятельности ПЖ, следует выделить аллергию. При пищевой аллергии (ПА) возможно развитие как острого, так и хронического воспалительного процесса в ткани ПЖ [9, 10]. Истинный острый панкреатит при ПА у детей развивается редко, описаны лишь единичные случаи. Чаще всего постепенно формируется ХП, который может проявляться экзокринной панкреатической недостаточностью. В большинстве случаев лишь специальное обследование помогает выявить ее поражение, так как ПЖ обладает высокими компенсаторными

возможностями [9,10]. Тем не менее игнорировать изменения в ней не следует, поскольку учащаются поражения ПЖ с возрастом и с продолжительностью заболевания больного [8, 9]. Учитывая то, что в последние годы отмечается общемировая тенденция к увеличению частоты сочетанных аллергических заболеваний и более 80% случаев связаны с поражением органов пищеварения [9, 10], аллергию ни в коем случае нельзя недооценивать; по-видимому, ее роль в развитии заболеваний органов ЖКТ, и в том числе ХП, у детей будет возрастать. Однако, несмотря на большое разнообразие причинных факторов, клиническая картина различных состояний, связанных с нарушением функционирования этого органа, во многом сходна.

Нарушения деятельности ПЖ как при ХП, так и при панкреатическом варианте дисфункции сфинктера Одди, имеющие определенную клиническую симптоматику, получили название панкреатической недостаточности. В зависимости от механизма, лежащего в основе развития внешнесекреторной недостаточности ПЖ, выделяют абсолютную панкреатическую недостаточность, развивающуюся при уменьшении объема функционирующей паренхимы ПЖ, и относительную, обусловленную причинами, непосредственно не связанными с ПЖ. Обычно ХП имеет прогрессирующее течение с постепенным нарастанием внешнесекреторной недостаточности [2, 12]. В детской практике врачи чаще всего сталкиваются с относительной внешнесекреторной панкреатической недостаточностью [4, 7, 14]. Эзокринная дисфункция ПЖ, встречающаяся при различных заболеваниях, может быть следствием общего или изолированного снижения ее ферментативной активности. Нередко дефицит ферментов обусловлен нарушением их активации в тонкой кишке.

В патогенезе панкреатита у детей многое остается неясным. Одним из основных механизмов развития большинства форм панкреатита является активация панкреатических ферментов в протоках и паренхиме железы, что приводит к отеку, некрозу, а в дальнейшем (при рецидивировании процесса) — к склерозированию и фиброзированию железы с развитием внешне- и внутрисекреторной недостаточности. Благодаря мощным ингибиторным системам патологический процесс в железе может ограничиться ее отеком без развития некроза, что значительно чаще наблюдается у детей.

Центральным звеном патогенеза ХП служат микроциркуляторные нарушения, развивающиеся в ПЖ, которые приводят к ее отеку, ишемии, нарушению проницаемости клеточных мембран, деструкции ацинарных клеток и выходу панкреатических ферментов в системный кровоток, что усугубляет поражение, замыкая порочный круг [9, 13]. Исход данного состояния (то есть его обратимость) зависит от степени микроциркуляторных нарушений в ткани ПЖ.

Как показывает практика, несмотря на определенную тенденцию к нарастанию частоты заболеваний ПЖ, распознавание их представляет значительные трудности и нередко сопровождается диагностическими ошибками. Количество диагностических ошибок составляет от 10 до 50% [8, 11]. Диагностика ХП вне периода обострения весьма затруднена, поскольку характерная клиническая симптоматика отсутствует, а доступных для повседневного использования диагностических критериев нет. Недостаточность внешнесекреторной функции ПЖ можно заподозрить по следующим клиническим признакам: понос, метеоризм, боли в животе, стеаторея, тошнота, рецидивирующая рвота, снижение аппетита, общая слабость, похудение, отставание в росте. Что касается диагностики вторичной панкреатической недостаточности у детей, она тем более затруднена ввиду наличия симптомов основного заболевания, вызвавшего ее, а также незначительных изменений при клинико-инструментальных исследованиях.

Ранняя диагностика болезней ПЖ невозможна без применения комплекса лабораторно-инструментальных методов исследования. О сложности диагностики заболеваний ПЖ свидетельствует использование большого количества самых разных тестов — свыше 80 одних только биохимических методов [2, 8, 14], общее же количество диагностических исследований патологии ПЖ составляет около 200 [2, 13].

Тесты, позволяющие определить внешнесекреторную функцию ПЖ, разделяют на две группы: прямые тесты, требующие проведения дуodenального зондирования, и беззондовые (непрямые) методы. Прямые методы связаны с проведением дуodenального зондирования при стимуляции ПЖ экзогенными гормональными субстанциями (секретин, холецистокinin и др.) или эндогенными нутриентами (жирные кислоты, аминокислоты и др.). Среди

прямых методов секрецин-холецистокининовый тест по своей специфичности и чувствительности является «золотым стандартом». Однако эти методы являются весьма трудоемкими, инвазивными и дорогостоящими, что делает их малоприменимыми в педиатрической практике.

Непрямые методы менее точны, но более доступны для повседневного применения. К ним относят: 1) определение активности панкреатических маркеров в сыворотке крови или в моче; 2) копрологический анализ (количественное содержание жира в кале; определение трипсина и химотрипсина; определение стеатокрита); 3) дыхательные тесты (определение 14С-13С-липидных производных в выдыхаемом воздухе).

Выявление цитолиза ацинарных клеток возможно с помощью определения активности панкреатических ферментов в крови/моче. Наиболее распространенным диагностическим тестом является изучение уровня амилазы в крови (моче). Этот тест технически прост и доступен, но чувствительность его при ХП составляет не более 30% [2, 13]. Для повышения специфичности исследования амилазы в крови необходимо определять панкреатическую изоамилазу. Более информативными являются определение уровней активности липазы и трипсина в крови, которые являются панкреатоспециальными. Также чувствительным в диагностике панкреатитов считают определение содержания пептида активации трипсиногена в крови и моче. Большое значение в диагностике панкреатитов имеет определение концентрации в крови и моче фосфолипазы А₂ [2, 12], повышение показателя которой считают идеальным маркером деструктивных процессов ПЖ. Кроме того, в диагностике панкреатитов используют изучение активности в крови и других ферментов ПЖ — холестеролэстеразы, эластазы-1, карбоксипептидаз А и В. Особое значение имеет трипсин, который хоть и секретируется в неактивной форме, но играет ключевую роль в активации панкреатических пептидаз, превращая в активные ферменты все проферменты ПЖ (трипсиноген, химотрипсиноген, прокарбоксипептидазу), а также фосфолипазу.

В последние годы доказано большое значение в любом воспалительном процессе, в том числе при воспалении ПЖ, цитокинов. В связи с этим уровень провоспалительных интерлейкинов в крови широко используют в качестве маркеров воспаления при панкреатитах [5, 13].

Возрастает диагностическое значение генетических исследований при подозрении на ХП, в частности изучение мутации гена катионного трипсиногена. В настоящее время установлено несколько мутаций некоторых генов, ответственных за развитие этого заболевания.

Для оценки экзокринной функции ПЖ в повседневной практике также могут использоваться копограмма и липидограмма кала. Многие клиницисты признают, что копрологическое исследование до настоящего времени не потеряло своей актуальности и является самым доступным методом, способным подтвердить наличие внешнесекреторной недостаточности ПЖ [1, 4, 5]. При легких нарушениях внешнесекреторной функции ПЖ копрологическое исследование, к сожалению, не всегда информативно. Наиболее ранним признаком экзокринной панкреатической недостаточности является стеаторея; креаторея появляется значительно позже, амилорея наблюдается редко. Простейшим методом оценки перевариваемости различных ингредиентов пищи служит качественное копрологическое исследование, проводимое в условиях тщательного соблюдения больным стандартной диеты. Количественную оценку стеато- и креатореи можно проводить по Ван-де-Крамеру, но при этом необходимо учитывать, что стеаторея может быть обусловлена как недостатком панкреатической липазы, так и нарушением всасывания жира в кишечнике. Среди методов исследования функции ПЖ в последние годы большой интерес вызывают тесты прямой количественной оценки содержания панкреатических ферментов в кале иммуноферментным методом. Так, определение активности эластазы-1 в кале, ставшее современным «золотым стандартом», по данным различных авторов, является высоконформативным тестом в случаях выраженной панкреатической недостаточности, однако он не позволяет оценить выраженность достаточно часто встречающейся относительной недостаточности ПЖ, показывая при этом нормальные значения эластазы-1 кала [4, 8].

Основным недостатком большинства косвенных функциональных тестов является их низкая чувствительность, особенно в начале заболевания, при легкой внешнесекреторной недостаточности.

Дыхательные тесты основаны на том, что принимаемый субстрат, меченный радиоактивной

меткой, расщепляется под действием панкреатических ферментов и в выдыхаемом воздухе определяется метаболит. Исследования являются достаточно информативными и неинвазивными, однако основаны на использовании радиоактивных веществ, а значит, неприемлемы в педиатрической практике.

Среди методов визуализации «золотым стандартом» в диагностике ХП считается эндоскопическая ретрохолангипанкреатография (ЭРХПГ). С помощью этого метода возможно выявление изменений главного панкреатического протока, паренхимы ПЖ, а также изменения желчевыводящей системы. Показания к его проведению весьма ограничены, кроме того, метод является инвазивным, и таким образом, малоприменим в педиатрической практике.

Среди неинвазивных методов инструментальной диагностики большую популярность завоевало УЗИ в связи с общедоступностью, простотой и рентабельностью, сочетающимися с достаточно высокими чувствительностью и специфичностью. УЗИ ПЖ позволяет выявить: изменение размеров ее контуров и эхоплотности, оценить состояние панкреатического протока [3, 5, 11]. Разработана методика УЗИ ПЖ с использованием пищевой нагрузки, позволяющей с большей точностью (на 23%) чем традиционное обследование выявить патологию ПЖ, а также проводить ультразвуковой мониторинг эффективности терапии [7]. Кроме того, эти же авторы усовершенствовали свою методику путем определения изменения показателей объемного кровотока по верхнебрыжеечной артерии, кровоснабжающей ПЖ, до и после пищевой нагрузки [6, 7]. В последние годы большой интерес вызывает эндоскопическая ультрасонография, с помощью которой стало возможным выявлять ранние изменения паренхимы и протока ПЖ, детализировать выраженные изменения ПЖ.

Перспективным методом исследования также является КТ и МРТ. Их чувствительность и специфичность сопоставимы и несколько превышают аналогичные показатели для УЗИ. В современных методиках используют программы для построения трехмерных изображений, позволяющие увидеть внутреннюю структуру паренхиматозного органа, просвет сосуда, протока, внутриорганные образования. Вместе с тем, применение КТ и МРТ в педиатрической практике ограничено показаниями

и пока не является общедоступным из-за высокой стоимости.

Далеко не все приведенные выше методы могут быть использованы в педиатрической практике ввиду сложности проведения или недостаточной информативности, что требует поиска новых доступных и высокоинформационных методов диагностики уже на ранних стадиях заболевания.

На основании исследований, проведенных нами на базе городского детского гастроэнтерологического отделения г. Харькова, в качестве наиболее доступных и информативных могут быть рекомендованы методы: инструментальные — постпрандиальное УЗИ ПЖ [6], лабораторные — определение уровня ферментов в крови (α -амилазы, трипсина, липазы), копрологические исследования (расширенное

копрологическое исследование, определение эластазы-1). Использование этих методов у 84% детей с функциональной патологией ЖКТ позволило выявить панкреатический вариант дисфункции сфинктера Одди. При этом использованный нами метод постпрандиального УЗИ ПЖ показал большую чувствительность по сравнению с классическим вариантом (91% и 87%, соответственно). Дополнением к УЗИ может служить исследование уровней ферментов в крови — α -амилазы, трипсина, липазы, позволившее в наших наблюдениях выявить у больных с панкреатическим вариантом дисфункции сфинктера Одди достоверно значимое ($p < 0,5$) повышение уровня трипсина. Эти методы неинвазивны, перспективны, доступны и достаточно информативны, что позволяет рекомендовать их в практической работе.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Белоусов Ю. В. Заболевания поджелудочной железы у детей: панкреатит или панкреатопатия? / Ю. В. Белоусов // Здоров'я України. — 2004. — № 96. — С. 14.
2. Белоусов Ю. В. Педиатрическая гастроэнтерология: клинические лекции [учебное пособие] / Ю. В. Белоусов. — Х. : Факт, 2007. — С. 213–229.
3. Бельмер С. В. Поджелудочная железа: под тяжестью аллергии / С. В. Бельмер // Чаша здоровья. — 2003. — № 1 (3). — С. 3–5.
4. Гасилина Т. В. Панкреатиты у детей / Т. В. Гасилина, С. В. Бельмер // Лечащий врач. — 2009. — № 1. — С. 7–8.
5. Гасилина Т. В. Пищеварительная недостаточность поджелудочной железы у детей. Дифференцированный подход / Т. В. Гасилина, С. В. Бельмер // Росс. мед. журн. — 2007. — № 1. — С. 57–60.
6. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христич. — Донецк : Лебедь, 2005. — 416 с.
7. Казначеева Л. Ф. Гастроинтестинальная форма пищевой аллергии у детей / Л. Ф. Казначеева, Н. С. Ишкова, К. С. Казначеев // Практ. медицина. — 2010. — № 7 — С. 6–8.
8. Корниенко Е. А. Клинические особенности хронического панкреатита у детей / Е. А. Корниенко, А. А. Ягупова // Педиатрия. — 2010. — Т. 18, № 20. — С. 6–8.
9. Ласица О. И. Атопический марш у детей: перспективы профилактики и прогноза / О. И. Ласица // Клин. иммунология, аллергология, инфектология. — 2005. — № 1 (1). — С. 46–47.
10. Римарчук Г. В. Заболевания поджелудочной железы / Г. В. Римарчук, Л. А. Щеплягина // Детская гастроэнтерология: избранные главы. — М. : Медпрактика, 2002. — С. 390–423.
11. Рылова Н. В. Диагностика заболеваний поджелудочной железы у детей / Н. В. Рылова // Фармацевтический вестник. — 2010. — № 6 (17). — С. 4–13.
12. Цветкова Л. Н. Панкреатическая недостаточность у детей / Л. Н. Цветкова // Вопр. современной педиатрии. — 2003. — № 5. — С. 32.
13. Щербаков П. Л. Панкреатическая недостаточность у детей / П. Л. Щербаков, С. И. Полякова, И. В. Дворяковский [и соавт.] // Фармацевтич. вестн. — 2009. — № 2. — С. 5–6.
14. Takeda M. Fecal elastase-1 test: clinical evaluation of the noninvasive pancreatic function test / M. Takeda, K. Shiratori, N. Hayashi // Rinch Byori. — 2002. — Vol. 50. — P. 893–898.
15. Tarnasky P. Sphincter of Oddi dysfunction is associated with chronic pancreatitis / P. Tarnasky, B. Hoffman, L. Aabakken [et al.] // Gastroenterol. — 1997. — Vol. 1125. — № 92 (7). — P. 9.