



УДК 616.3:616.37-008.831-008.6]-053.2-085

МАРУШКО Ю.В., ТОДИКА Ю.І.

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

КОРЕКЦІЯ ВТОРИННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЕКЗОКРИННОЇ ФУНКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ ІЗ ПОЄДНАНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Резюме. У статті наведено аналіз даних світової літератури стосовно проблеми клінічної значущості, діагностики та лікування недостатності екзокринної функції підшлункової залози. Наведені дані власного дослідження стану функції підшлункової залози у дітей на фоні захворювань та функціональних розладів органів травлення. Оцінена ефективність замісної ензиматичної терапії панкреатином (Панзинорм 10 000).

Ключові слова: діти, недостатність екзокринної функції підшлункової залози, фекальна еластаза, панкреатин, Панзинорм 10 000.

Вступ

Актуальність проблеми діагностики, тактики лікування захворювань органів шлунково-кишкового тракту в дітей не викликає сумнівів, адже за даними Центру медичної статистики МОЗ України, захворюваність та поширеність хвороб органів травлення посідають друге місце у структурі дитячої захворюваності [1]. І хоча за останні 5 років відмічається стабілізація і навіть зменшення захворюваності дитячого населення на хвороби органів травлення, поширеність даного класу хвороб залишається високою. У 2010 році вона становила 7,25 %, посідаючи друге місце у структурі поширеності після гострих респіраторних захворювань. Слід зазначити, що поширеність хвороб органів травлення зростає з віком і досягає 10 % у віковій групі 15–17 років, що має негативні наслідки для стану здоров'я молодого працездатного населення України [2].

Поширеність захворювань підшлункової залози та їх місце в загальній структурі хвороб органів шлунково-кишкового тракту складно оцінити. Нами не було знайдено масштабних епідеміологічних досліджень щодо поширення даного патологічного стану у дітей і в світовій літературі.

Провідною причиною недостатності екзокринної функції підшлункової залози (НЕФПЗ) серед дорослого населення є хронічний панкреатит, його поширеність у світовій популяції оцінюється у 0,4–5 % [3]. Однак у дітей найбільш поширеною причиною НЕФПЗ є муковісцидоз. Так, поширеність панкреатичної недостатності при муковісци-

дозі у дітей становить 80–90 %, а при хронічному панкреатиті — 30–40 % [4]. Однак деякі автори посилаються на відсутність даних щодо поширеності хронічного панкреатиту як однієї з основних причин недостатності екзокринної функції підшлункової залози у дітей [5]. Група дослідників на чолі з М. Joergensen (2010) провели ретроспективне національне когортне дослідження захворюваності, поширеності хронічного панкреатиту в людей молодого віку в Данії, під час якого використовувалися дані пацієнтів з установленим діагнозом «хронічний панкреатит» віком від 0 до 30 років із Датського національного реєстру пацієнтів. Було встановлено, що протягом 1980–2004 рр. зареєстровано 580 таких пацієнтів, причому захворюваність на хронічний панкреатит зростала за вказаний період часу: 11,7 на 100 000 осіб — у період з 1980 по 1984 рік, 17,0 на 100 000 осіб — у період з 2000 по 2004 рік [6].

Екзокринна функція підшлункової залози полягає в продукції травних ферментів та бікарбонатів, виведенні їх у просвіт дванадцятипалої кишки через систему вивідних проток, що забезпечує процес дисиміляції макронутрієнтів. НЕФПЗ має місце, якщо кількість ферментів, що виділяється у просвіт дванадцятипалої кишки у відповідь на прийом їжі, недостатня для забезпечення нормального процесу травлення. J. Toouli та співавт. (2010) виділяють такі основні причини НЕФПЗ: зменшення функціональної здатності підшлункової залози через пошкодження або втрату її тканини, що супроводжується зменшенням синтезу ензимів; зни-

ження постпрандіальної стимуляції продукції та виділення ферментів підшлункової залози; порушення доставки ензимів у дванадцятипалу кишку [7]. Органічними причинами НЕФПЗ у дітей найчастіше бувають муковісцидоз, синдром Швахмана — Даймонда, хронічний панкреатит, синдром Йохансона — Бліззарда, синдром Пірсона, генетично обумовлена ізольована недостатність трипсину, амілази, ліпази.

Особливої уваги потребують так звані функціональні розлади органів травлення; особливе місце серед них належить порушенням екзокринної функції підшлункової залози, що часто називають «диспанкреатизм», «панкреатопатія». Ряд авторів відзначає високу питому вагу вторинної або відносної недостатності екзокринної функції підшлункової залози (панкреатопатія, диспанкреатизм), що викликається, як правило, прийомом незвичайної їжі, її надмірною кількістю або тимчасовими розладами функціонування підшлункової залози в дітей [8, 9]. Синдром подразненого кишечника, що перебігає переважно з діареєю, може супроводжуватися НЕФПЗ [10]. Тимчасове зниження екзокринної функції підшлункової залози можливе при запальних захворюваннях органів верхнього відділу травного тракту, при холепатіях із порушенням надходження жовчі у дванадцятипалу кишку [11, 12].

Ще у 1989 році S.K. Chong та група дослідників під його керівництвом при вивченні синдромних та несиндромних дефектів міжчасточкових жовчних проток у дітей віком 7 місяців — 11 років звернули увагу на значне відставання у збільшенні маси тіла такими дітьми. При подальшому дослідженні було встановлено, що у дітей із патологією міжчасточкових жовчних проток спостерігалось зниження вмісту бікарбонатів та ліпази в дуоденальному аспіраті, що свідчило про НЕФПЗ у них. Призначення замісної терапії ферментами підшлункової залози супроводжувалося кращим збільшенням маси тіла та зникненням хронічної діареї у таких дітей, що свідчило про безперечну взаємну залежність функції біліарного тракту та підшлункової залози у дітей [13].

Певний вплив на дисфункцію підшлункової залози у дітей має такий патологічний стан, як дискінезія сфінктера Одді за панкреатичним типом (III тип дисфункції сфінктера Одді). S. Varadarajulu та С.М. Wilcox (2006) проаналізували дані пацієнтів дитячого віку, які знаходилися на лікуванні в гастроентерологічному відділенні Медичної школи Університету Алабами в Бірмінгемі, яким була проведена ендоскопічна папілосфінктеротомія з незадовільними результатами. В 11 дітей була проведена ендоскопічна холангіопанкреатографія з манометрією сфінктера Одді, у 6 пацієнтів була виявлена дисфункція сфінктера Одді, що супроводжувалася дисфункцією панкреатичного сфінктера за типом його гіпертензії [14]. Характерно, що частою причиною рецидивуючого панкреатиту

у дітей може бути дисфункція сфінктера Одді на фоні вродженої аномалії біліарно-панкреатичної вивідної протокової системи [15]. Помірна НЕФПЗ може розвиватися при будь-якому розладі гепатобіліарної системи, що перебігає зі зниженням вмісту жовчних кислот у дуоденальному секреті через недостатню їх продукцію або порушення виведення [16].

Основними проявами екзокринної недостатності функції підшлункової залози у дітей можна вважати синдром мальдигестії та мальабсорбції, абдомінальний больовий синдром, хронічну діарею, здуття живота, погане збільшення або втрату маси тіла. Відомо, що при НЕФПЗ може втрачатися до 30–50 % жирів, що має значний негативний вплив на енергетичний обмін дитини та її розвиток у цілому. Мальабсорбція жирів є патогномнічною ознакою для НЕФПЗ у дітей, проявляється стеатореєю, що клінічно виражається появою жирних, блискучих, пінистих випорожнень із неприємним запахом, поліфекалією. Багато авторів вважають, що панкреатична залоза має величезні функціональні резерви, але мальабсорбція жирів, що маніфестує клінічно, трапляється при зниженні активності ліпази менше 2 % від нормальних значень, згідно з іншими даними — нижче 5–10 % від нормального рівня дуоденальної ліпази після стимуляції їжею [17, 18].

Оцінити екзокринну функцію підшлункової залози достатньо важко через недоступність її як органа та її секрету. На сьогодні доступними є такі діагностичні тести:

- лабораторні (сироваткові амілаза, ліпаза, кальцій, ліпідна панель, загальний білірубін та фракції, рівень глюкози натще, лужна фосфатаза, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, гаммаглутамілтрансфераза);
- фекальна еластаза;
- жир калу за 72 години;
- інструментальні методи (ультрасонографія, ендоскопічна ультрасонографія, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна холангіопанкреатографія, ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія);
- генетичне дослідження (виявлення PRSS1, CFTR, SPINK1 мутацій).

Слід зазначити, що згідно з чинним протоколом МОЗ України № 438 від 26.05.2010, первинними дослідженнями при захворюваннях підшлункової залози, а саме при хронічному панкреатиті, є клінічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі, цукор крові натще, амілаза, ліпаза крові і сечі, копрограма, еластаза-1 калу, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини.

Безпосередньо тести для визначення стану екзокринної функції підшлункової залози поділяються на прямі та непрямі. За допомогою прямих тестів визначаються активність панкреатичних ферментів, рівень бікарбонатів у панкреатичному соку, кількість екскреції дуоденального секрету

у відповідь на гормональну стимуляцію секретинном або холецистокініном. Але такі тести потребують флуороскопічного зондування кишечника, не стандартизовані, дорогі, їх проведення займає багато часу [19].

Непрямі тести, такі як тест із флуоресцеїн-ділауратом або N-бензоїлтриросил-параамінобензойною кислотою, засновані на дослідженні рівнів метаболітів цих субстанцій у сечі після їх введення та метаболізації клітинами підшлункової залози. Використовуються непрямі дихальні тести із вимірюванням радіоактивних або стабільних ізотопів вуглецю, що вивільнюються при метаболізації субстратів екзокринною частиною підшлункової залози. Але всі ці тести мають обмеження у використанні у дітей раннього віку, технічно обтяжливі.

Більш поширені у практиці непрямі тести, що засновані на визначенні ферментів підшлункової залози у крові або калі (хімотрипсин у калі, ліпаза крові). Однак специфічність та чутливість цих тестів не є високими й досі дискутуються.

Визначення кількості жиру в калі протягом 3 діб вважається досить точним у кількісному визначенні стеатореї, однак неінформативним щодо причини стеатореї, крім того, є непопулярним через незручності для пацієнта, прив'язуванням його до лабораторії або лікарні [7].

Ідеальне дослідження екзокринної функції підшлункової залози у дітей повинно бути неінвазивним, кількісним, легким у виконанні, економічно доступним. Світова медична спільнота на сучасному етапі погоджується, що таким критеріям відповідає визначення рівня фекальної еластази-1.

Людська еластаза синтезується ацинарними клітинами підшлункової залози разом з іншими протеолітичними ферментами. При нормальних умовах еластаза в панкреатичному соку становить близько 6 % усіх панкреатичних ензимів. Під час пасажу по кишечнику еластаза-1 зв'язується переважно з солями жовчних кислот та не метаболізується, вона стабільна при широких значеннях рН та температурах, що послужило фізіологічною підставою для використання її як маркера екзокринної недостатності підшлункової залози. На відміну від хімотрипсину еластаза не дає перехресних реакцій зі свинячими еластазами, отже, прийом замісної ферментної терапії не впливає на рівні еластази [19]. Визначення еластази-1 у калі засновано на імуноферментному аналізі з використанням моноклональних антитіл, високоспецифічних до людської панкреатичної еластази-1.

H.G. Terbrack та співавт. (1995) дослідили у 204 дітей із муковісцидозом чутливість та специфічність тесту фекальної еластази, які становили 89,5 та 99 % відповідно, що відображає високу діагностичну цінність тесту [20].

L. Gullo та співавт. (1997) дослідили рівень фекальної еластази-1 в калі у 72 дітей, із них 27 здо-

рових дітей, 22 дитини — хворі на муковісцидоз та 23 — з непанкреатичними розладами шлунково-кишкового тракту. У всіх здорових дітей рівні еластази калу були вищими за 500 мкг/г, у 20 з 22 хворих на муковісцидоз дітей фекальна еластаза була значно знижена (менша 20 мкг/г). Автори повідомили про чутливість тесту 96 %, а специфічність — 100 % [21]. Однак S. Lüth та співавт. (2001) повідомили про високу специфічність та чутливість фекальної еластази-1 при тяжкому та помірному порушенні екзокринної функції підшлункової залози та низьку — при легкому зниженні панкреатичної функції [22]. E. Siegmund та співавт. (2004) провели метааналіз досліджень, що визначали екзокринну функцію підшлункової залози непрямими методами. Порівнювалися чутливість та специфічність таких тестів: визначення фекального хімотрипсину, з N-бензоїлтриросил-параамінобензойною кислотою, панкреолауриловий тест, визначення фекальної еластази-1 для легкого, помірного та тяжкого порушення функції підшлункової залози. Чутливість та специфічність фекальної еластази-1 підвищувалася зі зниженням екзокринної функції підшлункової залози, що було характерним і для інших тестів. Однак жоден із перерахованих непрямих методів дослідження екзокринної функції підшлункової залози не показав високої вірогідності щодо діагностики легкої та помірної НЕФПЗ [23].

Дослідження, проведені M.G. Schappi та співавт. (2002), що вивчали взаємозв'язок між морфологією дванадцятипалої кишки та рівнем фекальної еластази-1 у 51 дитини з первинними непанкреатичними гастроінтестинальними розладами, підтвердили наявність вторинного зниження екзокринної панкреатичної функції у дітей із морфологічними змінами у дванадцятипалій кишці та тонкому кишечнику, що відповідали заплану [24].

Слід зазначити, що нами знайдено багато досліджень, що підтвердили високу специфічність та чутливість тесту фекальної еластази-1 для визначення НЕФПЗ у дітей порівняно з іншими непрямими методами дослідження функції підшлункової залози [25–27].

Лікування НЕФПЗ залежить від її причини, включає медикаментозне лікування, та в деяких випадках (наприклад, дисфункція сфінктера Одді I, II типу, аномалії або стриктури біліарно-панкреатичних вивідних проток) можливе хірургічне або ендохірургічне втручання.

Основним напрямком медикаментозного лікування НЕФПЗ є замісна ферментна терапія, що направлена на забезпечення достатньої ензиматичної активності у просвіті дванадцятипалої кишки в момент прийому їжі для відновлення нормального процесу перетравлювання та абсорбції нутрієнтів.

Ідея використання ензимів для покращення травлення у клінічній практиці була популяризо-

вана лікарем та дослідником Едвардом Ховелом (Edward Howell) наприкінці 40-х років ХХ ст. Він вірив, що ферменти посідають таке ж важливе місце в життєдіяльності організму, як і мікроелементи, вітаміни, та запропонував використання ферментів рослинного походження з їжею для запобігання виснаженню ферментних систем організму, що повинно мати позитивний клінічний результат [28].

Для успіху замісної ферментної терапії необхідно утворити оптимальну концентрацію цих ферментів у просвіті дванадцятипалої кишки у процесі травлення. Необхідність відтворити такий фізіологічний процес потребує резистентності ферментів, що вводяться, до агресивного кислого середовища шлунка. Лікарські форми, не вкриті оболонкою, уразливі у кислому середовищі шлунка, можуть застосовуватися для лікування больового синдрому при хронічному панкреатиті, але не синдрому мальабсорбції [29]. Форми випуску панкреатину, що вкриті кишковорозчинною оболонкою, захищені від кислого середовища шлунка та розчиняються в кишечнику при рН 5,0–5,5. Однак такі лікарські форми вивільнюють активну речовину досить повільно, що може знижувати активність препарату в умовах мінливого рН. Цього недоліку позбавлені мікрогранули, вкриті кишковорозчинною оболонкою, причому чим менший розмір мають мікрогранули, тим швидше вивільнюється активна речовина з них [30].

Численні дослідження показали високу ефективність ферментної терапії в лікуванні мальабсорбції, абдомінального болю, здуття та інших симптомів, пов'язаних із НЕФПЗ [31–35]. Була продемонстрована висока безпечність та клінічна ефективність при призначенні ферментних препаратів дітям віком від 1 місяця до 6 років [36].

M.S. Brady та співавт. (1991) провели дослідження, метою якого було порівняти ефективність та безпечність призначення високих доз ферментів. Встановлено, що як низькі, так і високі дози панкреатину були безпечними, значно знижували екскрецію жиру з калом [37]. Для моніторингу ефективності замісної ферментної терапії поряд із клінічними ознаками діареї та контролем маси тіла використовуються такі тести: визначення стеатореї у калі, зібраному за 72 години, з вирахуванням коефіцієнта абсорбції жиру, нутритивного дефіциту (ретинол-зв'язуючий протеїн, феритин, преальбумін), різні дихальні тести з використанням ^{13}C і тригліцеридів, тріолеїну, холестерол-октаноату. Тести не є широко доступними в клінічній практиці. S. Caras та співавт. (2011) провели проспективне дослідження та показали, що визначення жиру в невеликій порції калу може бути практичною альтернативою стандартному 72-годинному тесту для виявлення субоптимального дозування ферментної замісної терапії у пацієнтів із НЕФПЗ [38].

Таким чином, проведений аналіз даних світової літератури свідчить про актуальність проблеми НЕФПЗ у дітей, причому не тільки при хронічних захворюваннях підшлункової залози, труднощі діагностичних підходів та неоднозначність вибору методу лікувальної тактики. Зростання кількості дітей зі шлунково-кишковими розладами, яким призначається замісна ферментна терапія в українській практичній медицині, спонукало нас до проведення дослідження.

Метою нашого дослідження було дослідити стан екзокринної функції підшлункової залози у дітей із захворюваннями органів травлення та оцінити ефективність застосування панкреатину у формі мікропелет (Панзинорм 10 000) у корекції виявлених розладів функції підшлункової залози.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням перебувало 138 дітей із поєднаною патологією органів травлення віком від 7 до 18 років. Дослідження проходили протягом 2009–2012 років.

Всім дітям було проведено загальноклінічне обстеження, під час якого визначалися антропометричні показники, вираховувався індекс маси тіла.

Лабораторно проводили загальний та біохімічний аналіз крові (загальний білок, загальний білірубін та його фракції, амінотрансферази, глюкоза, α -амілаза), загальний аналіз сечі, визначення вмісту α -амілази в сечі, проводили копрологічне дослідження окремих порцій калу. Дітям із підозрою на наявність НЕФПЗ визначали рівень фекальної еластази-1.

На підставі даних літератури та власних спостережень нами були сформовані клініко-лабораторні критерії, що вказували на ймовірну недостатність зовнішньосекреторної функції підшлункової залози та слугували показаннями для проведення тестування рівня фекальної еластази-1:

- рецидивуючий абдомінальний біль;
- зниження маси тіла або відхилення індексу маси тіла на -2 стандартних відхилення (-2 SD) від вікових нормативів;
- нестійкі випорожнення із превалюванням поліфекалії, діареї;
- часті епізоди появи крапель жиру у випорожненнях, блискучих випорожнень із різким неприємним запахом;
- підвищення α -амілази у крові та/або сечі;
- стеаторея, зафіксована у копрограмі протягом 3 послідовних досліджень.

Фекальна еластаза-1 досліджувалася методом імуноферментного аналізу у разовій порції калу. Референтні значення її ≥ 200 мкг/г.

Всім дітям проводилося ультрасонографічне дослідження органів черевної порожнини, за показаннями для уточнення функціонального стану жовчного міхура проводилися функціональні ультрасонографічні проби. За показаннями при підозрі на запальні захворювання органів верхнього

відділу травного тракту дітям проводилася фіброзофагогастроуденоскопія.

З метою корекції зниження зовнішньосекреторної функції підшлункової залози дітям призначався ферментний препарат у вигляді гранул, вкритих кислотостійкою оболонкою, що поміщені до желатинової капсули, — Панзинорм® 10 000. 1 капсула містить: 106,213–136,307 мг панкреатину з ферментативною активністю ліпази 10 000 ОД, амілази — 7200 ОД, протеази — 400 ОД. Згідно з інструкцією до застосування препарату, за необхідності для полегшення прийому дитиною капсула може бути розкрита, а гранули змішані з їжею або соком.

Статистична обробка даних проводилася за допомогою пакета програм Microsoft Excel 2003, Statistica 7.0. Проводився варіаційний, кореляційний аналіз, оцінювалася вірогідність статистичних показників ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Серед усіх дітей, які перебували під спостереженням, на основі розроблених нами клініко-лабораторних критеріїв у 44 (31,9 %) пацієнтів була запідозрена НЕФПЗ.

У дітей із клінічною НЕФПЗ протягом трьох місяців перед зверненням до лікаря провідними скаргами були: біль в епігастральній і/або пілорoduоденальній зоні різного ступеня інтенсивності, особливо після прийому їжі, відчуття нетравлення та тяжкості в епігастральній ділянці після прийому їжі, нудота, здуття живота, нестійкі випорожнення з неприємним запахом, діарея, погане збільшення маси тіла (табл. 1).

Слід зазначити, що комбінація трьох та більше скарг спостерігалася у 35 (79,5 %) хворих.

Інтенсивність абдомінального болювого синдрому оцінювали в балах: 0 балів — біль відсутній, 1 — слабкий біль, 2 — помірний біль, 3 — сильний

біль. У більшості дітей спостерігався біль помірної інтенсивності. Ступінь синдрому диспепсії оцінювали аналогічно за бальною шкалою: 0 — симптом відсутній, 1 — симптом виражений слабо, 2 — симптом виражений помірно, 3 — симптом виражений сильно (табл. 2).

Як видно з табл. 2, при госпіталізації середній показник інтенсивності клінічних симптомів був 1,96 (від 1,24 до 2,43) бала, що відповідало помірно вираженій симптоматиці захворювань, які були виявлені в дітей.

При об'єктивному обстеженні у всіх 44 (100 %) дітей було виявлено біль при пальпації живота в різних ділянках, у 10 (22,7 %) пацієнтів індекс маси тіла був нижчим на 2 стандартних відхилення, причому в 6 з них спостерігалися ті чи інші ознаки мальабсорбції — сухість та блідість шкіри, задиричка нігтьового ложа, ангулярний стоматит, сухе та ламке волосся.

У результаті лабораторного дослідження у 14 (31,8 %) хворих було виявлено незначне підвищення α -амілази крові, у 12 (27,3 %) — підвищувалися рівні α -амілази сечі. Нейтральний жир у калі у великій кількості був виявлений у 41 (93,2 %) дитини з підозрою на наявність НЕФПЗ, однак при трикратному дослідженні калу нейтральний жир зберігався у 31 (70,5 %) хворого. Крім того, у 20 (45,5 %) пацієнтів при мікроскопії калу були виявлені жирні кислоти, у 17 (38,6 %) — мила, у 9 (20,5 %) — м'язові волокна, у 34 (77,3 %) — неперетравлена клітковина, у 30 (68,2 %) — крохмаль у значній кількості

Транзиторна стеаторея спостерігалася у дітей із непостійно вираженими диспептичними симптомами з невисокою інтенсивністю, тому НЕФПЗ трактувалася у них як транзиторна і таким дітям не проводилося визначення фекальної еластази-1.

31 хворому було проведено дослідження фекальної еластази-1, її зниження відносно рефе-

Таблиця 1. Клінічні симптоми в дітей із недостатністю екзокринної функції підшлункової залози

Клінічний симптом	Кількість хворих, n (%)
Біль в епігастрії і/або мезогастрії	44 (100)
Відчуття нетравлення та тяжкості після прийому їжі	14 (31,8)
Здуття живота	18 (40,9)
Нестійкі випорожнення, діарея	16 (36,4)
Нудота	17 (38,6)
Погане збільшення маси тіла	13 (29,5)

Таблиця 2. Ступінь болювого та диспептичного синдромів у дітей із недостатністю екзокринної функції підшлункової залози

Клінічний симптом	Бали (M \pm m)
Біль в епігастральній і/або пілорoduоденальній зоні	2,02 \pm 0,16
Біль при пальпації живота	2,43 \pm 0,16
Відчуття нетравлення, тяжкості в епігастральній ділянці після прийому їжі	2,23 \pm 0,17
Здуття живота	1,72 \pm 0,14
Нестійкі випорожнення, діарея	2,10 \pm 0,18
Нудота	1,24 \pm 0,13

рентних значень було встановлено у 29 (93,5 %) пацієнтів. Залежно від ступеня зниження рівня фекальної еластази, а також ступеня вираженості клініко-лабораторних симптомів пацієнти були розділені на три групи тяжкості НЕФПЗ (табл. 3).

Як видно з табл. 3, у дітей із НЕФПЗ фекальна еластаза знижувалася залежно від клінічних проявів, при середній тяжкості — до $162,4 \pm 4,6$ мкг/г, що було асоційоване з більшою вираженістю клінічних симптомів, появою помірної стеатореї та незначним підвищенням α -амілази сечі. Ці зміни були ще вираженими при тяжкому ступені НЕФПЗ. Середній рівень фекальної еластази в обстежених дітей становив $163,7 \pm 8,2$ мкг/г.

За даними ультрасонографічного дослідження органів черевної порожнини в дітей із НЕФПЗ не було виявлено ознак хронічної патології або аномалії розвитку підшлункової залози. У 13 (41,9 %) хворих було виявлено збільшення розмірів підшлункової залози, але чіткість її контурів зберігалася в усіх випадках; підвищення ехогенності паренхіми підшлункової залози спостерігалось у 9 (29,0 %) пацієнтів, а неоднорідність паренхіми за рахунок гіперехогенних лінійних або точкових включень — у 26 (83,9 %) дітей. І хоча, за даними деяких авторів, гіперехогенні включення в паренхімі підшлункової залози можуть вважатися варіантом нормального ехографічного зображення мікросудин, ми схильні трактувати такі зміни в комплексі з іншими сонографічними ознаками як відхилення від нормального ультрасонографічного зображення підшлункової залози [39]. В 1 пацієнта

було виявлено розширену панкреатичну протоку (2,5 мм).

Окрім змін у підшлунковій залозі при ультрасонографії були виявлені ехографічні ознаки порушення колоїдного складу жовчі у вигляді ехогенної суспензії, що легко зміщується — у 21 (67,7 %) пацієнта, у 10 (32,3 %) хворих виявлена аномалія форми жовчного міхура у вигляді його деформації (перегину) і/або перетяжок. У 16 (51,6 %) хворих відзначалося ущільнення і незначне потовщення стінки жовчного міхура — від 2 до 3 мм. Ознаки помірної гепатомегалії були виявлені у 3 (9,7 %) пацієнтів, перибіліарна інфільтрація — у 4 (12,9 %) дітей. У 8 (25,8 %) пацієнтів візуалізувалася «збуджена» дванадцятипала кишка із товщиною стінки 3–4 мм.

Таким чином, у всіх пацієнтів із НЕФПЗ була діагностована поєднана патологія органів травного тракту: хронічний гастродуоденіт — у 15 (48,4 %) хворих, рефлюксна хвороба — у 7 (22,6 %) дітей, дискінезія жовчного міхура — у 28 (90,3 %), хронічний холецистит — у 4 (12,9 %), хронічний холецистохолангіт — у 2 (6,5 %), синдром подразненого кишечника — у 3 (9,7%) хворих. Під час обстеження загострення патології травної системи не спостерігалось.

Після закінчення діагностичного процесу та верифікації НЕФПЗ дітям із легким та середнім ступенем тяжкості НЕФПЗ призначався препарат Панзинорм 10 000 по 1 капсулі 3 рази на день. Дітям із тяжким порушенням функції підшлункової залози на один основний прийом їжі препарат призначався в дозі 800 ОД/кг маси тіла. Препарат

Таблиця 3. Ступені тяжкості недостатності екзокринної функції панкреатичної залози в дітей із поєднаною патологією органів травлення

Показник	Нормальні значення	Ступінь		
		Легкий, n = 10	Середній, n = 16	Тяжкий, n = 5
Вираженість симптомів, бали	–	$1,54 \pm 0,13$	$1,87 \pm 0,16$	$2,34 \pm 0,14^*$
Стеаторея	Немає	Немає – +	+++**	++++*
Рівень α -амілази сечі, од/л	≤ 900	$657,2 \pm 7,8$	$941,0 \pm 8,1$	$1112,0 \pm 5,6^*$
Рівень фекальної еластази-1, мкг/г	≥ 200	$192,7 \pm 12,7$	$162,4 \pm 4,6^{**}$	$110,0 \pm 3,2^*$

Примітки: * — показник вірогідності $p < 0,01$ для показників важкого ступеня відносно легкого ступеня недостатності екзокринної функції підшлункової залози; ** — показник вірогідності $p < 0,05$ для показників середнього ступеня відносно легкого ступеня недостатності екзокринної функції підшлункової залози.

Таблиця 4. Динаміка клініко-лабораторних симптомів у хворих із недостатністю екзокринної функції підшлункової залози на фоні ферментативної корекції

Ознаки	До лікування	7-ма доба лікування	14-та доба лікування
Абдомінальний больовий синдром, бали	$2,02 \pm 0,12$	$1,02 \pm 0,14^*$	0**
Диспептичний синдром, бали	$1,84 \pm 0,11$	$1,37 \pm 0,12^*$	$0,66 \pm 0,12^{**}$
Індекс маси тіла, SD	$-1,78 \pm 0,06$	$-1,71 \pm 0,03$	$-1,67 \pm 0,04^*$
Стеаторея	+++	+*	-**
α -амілаза сечі, од/л	$903,4 \pm 7,1$	$756,2 \pm 6,3$	$688,4 \pm 5,9^*$

Примітки: * — вірогідність $p < 0,05$ для показників у різні строки лікування та порівняно з показниками до початку лікування; ** — вірогідність $p < 0,01$ для показників у різні строки лікування та порівняно з показниками до початку лікування.

призначався 3 рази на день протягом 14–15 днів, контроль ефективності здійснювався на 7-му та 14-ту добу прийому.

У результаті проведеного лікування в основній групі хворих отримана значна позитивна клініко-лабораторна динаміка захворювання. Через 7 та 14 днів лікування значно зменшилась частота виявлення та інтенсивність диспептичного і больового синдромів, покращилися лабораторні показники (табл. 4).

Як видно з табл. 4, вираженість абдомінального больового синдрому в дітей зменшилася майже вдвічі вже на 7-му добу терапії, тоді як на 14-ту добу біль у животі хворих не турбував. Позитивна динаміка відзначалася і у зменшенні диспептичних проявів, незначні прояви диспептичного синдрому зберігалися у 6 (19,4 %) пацієнтів. Протягом лікування у пацієнтів почала збільшуватися вага, вже на 14-ту добу відзначається вірогідне зменшення відхилення індексу маси тіла. Хоча середній показник α -амілази сечі не перевищував вірогідно нормальні референтні значення, протягом періоду спостереження відбувалося його зниження — з $903,4 \pm 7,1$ од/л до $688,4 \pm 5,9$ од/л ($p < 0,05$).

Основою моніторингу ефективності замісної ферментної терапії згідно з даними літератури є зникнення стеатореї. Слід зазначити, що у хворих з НЕФПЗ, які перебували під нашим спостереженням, стеаторея була ліквідована майже у всіх дітей уже до 7-ї доби отриманої терапії, що свідчить про адекватний підбір дози ферментного препарату. На 14-ту добу лікування стеаторея не була виявлена в жодній дитини. Крім того, в процесі лікування жоден хворий не потребував підвищення дози призначеного ферментного препарату.

Фекальна еластаза-1 визначалася на 14–15-ту добу лікування. У всіх випадках відзначалося її підвищення на 10–20 мкг/г. Причому у дітей із легким ступенем НЕФПЗ рівні ферменту мали тенденцію до нормалізації (у 7 з 10 пацієнтів) до рівня понад 200 мкг/г.

Отже, позитивна динаміка свідчить про високу ефективність проведеної корекції НЕФПЗ. Слід зазначити, що протягом періоду спостереження переносимість ферментного препарату Панзинорм 10 000 була доброю, побічні ефекти не були зареєстровані, жодна дитина не припинила терапію.

Висновки

1. Недостатність екзокринної функції підшлункової залози у дітей може не тільки супроводжувати первинне ураження підшлункової залози, але й спостерігатися при поєднаній патології органів травлення. Аналіз світової літератури показав відсутність чіткої єдиної діагностично-лікувальної доктрини даного патологічного стану.

2. Високу діагностичну цінність у виявленні недостатності зовнішньосекреторної функції підшлункової залози у дітей із поєднаною патологією

органів шлунково-кишкового тракту становить визначення фекальної еластази-1, яка може застосовуватися і для моніторингу ферментної терапії.

3. Вторинна недостатність функції підшлункової залози потребує призначення ферментної терапії у дозах, відповідних до ступеня тяжкості цієї недостатності. Ферментний препарат Панзинорм 10 000 ефективний та безпечний як замісна терапія у дітей із недостатністю екзокринної функції підшлункової залози.

Список літератури

1. Медико-демографічна ситуація та організація медичної допомоги населенню у 2010 році: підсумки діяльності системи охорони здоров'я та реалізація Програми економічних реформ на 2010–2014 роки «Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава». — К.: МОЗ України, 2011. — 104 с.
2. Моїсєнко Р.О. Частота і структура захворюваності дітей в Україні та шляхи її зниження / Р.О. Моїсєнко // Педіатрія і неонатологія. — 2009. — № 4 (40). — С. 23–26.
3. Textbook of Gastroenterology. Volume two / Ed. by T. Yamada. — Fourth ed. — USA, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. — 3478 p.
4. Bruno M.J. Maldigestion associated with exocrine pancreatic insufficiency: implications of gastrointestinal physiology and properties of enzyme preparations for a cause-related and patient-tailored treatment / Bruno M.J., Haverkort E.B., Tytgat G.N., van Leeuwen D.J. // Am. J. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 90, № 9. — P. 1383–1393.
5. Uc A. Chronic pancreatitis in children: Current knowledge in diagnosis and treatment / A. Uc // Journal of Pediatric Sciences. — 2011. — Vol. 3, № 4. — P. e98–e112.
6. Joergensen M. Incidence, prevalence, etiology, and prognosis of first-time chronic pancreatitis in young patients: a nationwide cohort study / Joergensen M., Brusgaard K., Crüger D.G. et al. // Dig. Dis. Sci. — 2010. — Vol. 55 (10). — P. 2988–2998.
7. Toouli J. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations / J. Toouli, A.V. Biankin, M.R. Oliver et al. // The Medical Journal of Australia. — 2010. — Vol. 193, № 8. — P. 461–467.
8. Житникова Л.М. Нарушения пищеварения и значение ферментотерапии в общей медицинской практике // Русский медицинский журнал. — 2011. — Т. 19, № 28. — С. 1722–1729.
9. Бельмер С.В. Пищеварительная недостаточность поджелудочной железы у детей. Дифференцированный подход / Бельмер С.В., Гасилина Т.В. // Гастро News Лайн. — 2008. — № 3. — С. 7–11.
10. Leeds J.S. Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency / Leeds J.S., Hopper A.D., Sidhu R. et al. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 8. — P. 433–438.
11. Гасилина Т.В. Болезни поджелудочной железы у детей. Первичная и вторичная экзокринная панкреатическая недостаточность / Т.В. Гасилина, С.В. Бельмер // Лечащий врач. — 2010. — № 6. — С. 6–10.
12. Nakamura T. Correlation Between Bile Acid Malabsorption and Pancreatic Exocrine Dysfunction in Patients with Chronic Pancreatitis / Nakamura T., Kikuchi H., Takebe K. et al. // Pancreas. — 1994. — Vol. 9, № 5. — P. 580–584.
13. Chong S.K. Exocrine pancreatic insufficiency in syndromic paucity of interlobular bile ducts / Chong S.K., Lindridge J., Moniz C., Mowat A.P. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1989. — Vol. 9, № 4. — P. 445–449.
14. Varadarajulu S. Endoscopic management of sphincter of Oddi dysfunction in children / Varadarajulu S., Wilcox C.M. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2006. — Vol. 42, № 5. — P. 526–530.
15. Guelrud M. Sphincter of Oddi dysfunction in children with recurrent pancreatitis and anomalous pancreaticobiliary union: an

- etiologic concept / Guelrud M., Morera C., Rodriguez M. et al. // *Gastrointest. Endosc.* — 1999. — Vol. 50, № 2. — P. 194-199.
16. Ammoury R.F. Malabsorptive Disorders of Childhood / R.F. Ammoury, J.M. Croffie // *Pediatrics in Review.* — 2010. — Vol. 31, № 10. — P. 407-416.
17. Belamarich P.F. Recognizing and Diagnosing Pancreatic Insufficiency in Infants / P.F. Belamarich // *Pediatrics in Review.* — 2002. — Vol. 23, № 2. — P. 69-70.
18. Keller J. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease / Keller J., Lamer P. // *Gut.* — 2005. — Vol. 54, Suppl. 6. — P. vi1-vi28.
19. Nandhakumar N. Interpretations: How to use faecal elastase testing / N. Nandhakumar, M.R. Green // *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.* — 2010. — Vol. 95. — P. 119-123.
20. Terbrack H.G. Human pancreatic elastase 1 concentration in faeces of healthy children with cystic fibrosis / Terbrack H.G., Gurtler K.H., Klor H.U. // *Gut.* — 1995. — Vol. 37. — P. A253.
21. Gullo L. Faecal elastase 1 in children with cystic fibrosis / Gullo L., Graziano L., Babbini S. et al. // *Eur. J. Pediatr.* — 1997. — Vol. 156, № 10. — P. 770-772.
22. Lüth S. Fecal elastase-1 determination: 'gold standard' of indirect pancreatic function tests? / Lüth S., Teyssen S., Forssmann K. et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 36, № 10. — P. 1092-1099.
23. Siegmund E. The diagnostic validity of non-invasive pancreatic function tests—a meta-analysis / Siegmund E., Lühr J.M., Schuff-Werner P. // *Z. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 42, № 10. — P. 1117-1128.
24. Schappi M.G. Faecal elastase 1 concentration is a marker of duodenal enteropathy / M.G. Schappi, V.V. Smith, D. Cubitt et al. // *Arch. Dis. Child.* — 2002. — Vol. 86. — P. 50-53.
25. Cohen J.R. Fecal elastase: pancreatic status verification and influence on nutritional status in children with cystic fibrosis / Cohen J.R., Schall J.I., Ittenbach R.F. et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2005. — Vol. 40, № 4. — P. 438-444.
26. Cade A. Evaluation of fecal pancreatic elastase-1 as a measure of pancreatic exocrine function in children with cystic fibrosis / Cade A., Walters M.P., McGinley N. et al. // *Pediatr. Pulmonol.* — 2000. — Vol. 29, № 3. — P. 172-176.
27. Wali P.D. Comparison of fecal elastase-1 and pancreatic function testing in children / Wali P.D., Loveridge-Lenza B., He Z. et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2012. — Vol. 54, № 2. — P. 277-280.
28. Wolfson D. Making Sense of Digestive Enzymes / D. Wolfson, S. Olmstead, D. Meiss et al. // *Technical Summary Klair Labs: ProThera, Inc.* — 2008. — 8 p.
29. Chauhan S. Pain management in chronic pancreatitis: A treatment algorithm / Chauhan S., Forsmark C.E. // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 24, № 3. — P. 323-335.
30. Meyer J.H. Human postprandial gastric emptying of 1–3-millimeter spheres / Meyer J.H., Elashoff J., Porter-Fink V. et al. // *Gastroenterology.* — 1988. — Vol. 94, № 6. — P. 1315-1325.
31. Fieker A. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: present and future / A. Fieker, J. Philpott, M. Armand // *Clinical and Experimental Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 4. — P. 55-73.
32. Littlewood J.M. A 2-year post-authorization safety study of high-strength pancreatic enzyme replacement therapy (pancreatin 40,000) in cystic fibrosis / Littlewood J.M., Connett G.J., Sander-Struckmeier S. et al. // *Expert Opin. Drug Saf.* — 2011. — Vol. 10, № 2. — P. 197-203.
33. Graff G.R. Efficacy and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules in children aged 7 to 11 years with exocrine pancreatic insufficiency and cystic fibrosis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover, superiority study / Graff G.R., Maguiness K., McNamara J. et al. // *Clin Ther.* — 2010. — Vol. 32, № 1. — P. 89-103.
34. Kuhn R.J. CREON (Pancrelipase Delayed-Release Capsules) for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency / Kuhn R.J., Gelrud A., Munck A., Caras S. et al. // *Adv. Ther.* — 2010. — Vol. 27, № 12. — P. 895-916.
35. Munck A. Pancreatic enzyme replacement therapy for young cystic fibrosis patients / Munck A., Duhamel J.F., Lamireau T. et al. // *J. Cyst. Fibros.* — 2009. — Vol. 8, № 1. — P. 14-18.
36. Safdi M. The Effects of Oral Pancreatic Enzymes (Creon 10 Capsule) on Steatorrhea: A Multicenter, Placebo-controlled, Parallel Group Trial in Subjects With Chronic Pancreatitis / Safdi M., Bekal P.K., Martin S. et al. // *Pancreas.* — 2006. — Vol. 33, № 2. — P. 156-162.
37. Brady M.S. Effectiveness and safety of small vs. large doses of enteric coated pancreatic enzymes in reducing steatorrhea in children with cystic fibrosis: a prospective randomized study / Brady M.S., Rickard K., Yu P.L., Eigen H. et al. // *Pediatr. Pulmonol.* — 1991. — Vol. 10, № 2. — P. 79-85.
38. Caras S. Evaluation of stool collections to measure efficacy of PERT in subjects with exocrine pancreatic insufficiency / Caras S., Boyd D., Zipfel L., Sander-Struckmeier S. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2011. — Vol. 53, № 6. — P. 634-640.
39. Пыков М.И. Детская ультразвуковая диагностика. Учебное пособие / Пыков М.И., Ватолин К.В. — М.: Видар-М, 2001. — 680 с.

Получено 27.11.12 □

Марушко Ю.В., Тодыка Ю.И.
 Национальный медицинский университет
 имени А.А. Богомольца, г. Киев

КОРРЕКЦИЯ ВТОРИЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЭКЗОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Резюме. В статье проведен анализ данных мировой литературы по проблеме клинической значимости, диагностики и лечения недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы. Приведены данные собственного исследования состояния функции поджелудочной железы у детей на фоне заболеваний и функциональных расстройств органов пищеварения. Оценена эффективность заместительной энзиматической терапии панкреатином (Панзинорм 10 000).

Ключевые слова: дети, недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы, фекальная эластаза, панкреатин, Панзинорм 10 000.

Marushko Yu.V., Todyka Yu.I.
 National Medical University named after O.O. Bogomolets,
 Kyiv, Ukraine

CORRECTION OF SECONDARY INSUFFICIENCY OF EXOCRINE PANCREATIC FUNCTION IN CHILDREN WITH COMBINED PATHOLOGY OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

Summary. The article analyzed the data of world literature on problems of clinical significance, diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. Own study of pancreatic function in children with diseases and functional disorders of the digestive system has been carried out. The efficacy of enzyme replacement therapy with pancreatin (Panzynorm 10 000) was assessed.

Key words: children, pancreatic exocrine insufficiency, fecal elastase, pancreatin, Panzynom 10 000.