

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ЭКЗОКРИННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Уфа

2017

УДК 616.37-008.64(075.9)

ББК 54.136я7

Э 36

Рецензенты:

Профессор, доктор медицинских наук, главный врач
ГБУЗ РДКБ МЗ РБ *Р. З. Ахметшин*

Профессор, доктор медицинских наук
ГБОУ ВПО «ВГМУ им. Бурденко» МЗ РФ *А. А. Звягин*

Э 36 Экзокринная недостаточность поджелудочной железы: учеб. пособие: / сост.: А. А. Нижевич, О. А. Малиевский, А. Я. Валиулина, Л. В. Яковлева, Р. М. Файзуллина. – Уфа: Изд-во ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2017. – 51 с.

Учебное пособие подготовлено в соответствии с требованиями ФГОС ВО и ООП по специальности 31.05.02 – Педиатрия, утвержденный Министерством образования и науки Российской Федерации №853 от 17 августа 2015 г.

В пособии излагаются современные подходы к диагностике, актуальные вопросы по лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы у детей, а также представлены современные трактовки клинико – значимых аспектов основных групп заболеваний поджелудочной железы.

Учебное пособие предназначено для ординаторов, обучающихся по специальности Педиатрия.

Рекомендовано в печать Координационным научно-методическим советом и утверждено решением Редакционно-издательского совета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

УДК 616.37-008.64(075.9)

ББК 54.136я7

© А.А. Нижевич, О.А. Малиевский, А.Я. Валиулина,
Л.В. Яковлева, Р.М. Файзуллина, 2017

© Изд-во ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2017

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	4
Современные представления об этиопатогенезе болезней поджелудочной железы.....	8
Классификация заболеваний поджелудочной железы.....	14
Клинико –значимые аспекты и характеристика основных групп заболеваний поджелудочной железы.....	15
Лабораторные методы диагностики экзокринной недостаточности поджелудочной железы.....	26
Терапия экзокринной недостаточности поджелудочной железы.....	30
Тестовые задания.....	37
Ситуационные задачи	40
Эталоны ответов к тестовым заданиям и ситуационным задачам.....	48
Рекомендуемая литература.....	50

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в РФ продолжает увеличиваться число детей с заболеваниями органов пищеварения. Болезни поджелудочной железы по распространенности, сложности диагностики, недостаточной эффективности терапии занимают особое место среди проблем детской гастроэнтерологии. Патология органов желудочно-кишечного тракта часто сопровождается нарушениями процессов пищеварения и всасывания. Наиболее тяжелые нарушения полостного пищеварения наблюдаются при заболеваниях, сопровождающихся внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы.

Под «панкреатической недостаточностью» в настоящее время понимают нарушение деятельности поджелудочной железы, не сопровождающееся воспалительной реакцией, но имеющее определенную клинико-лабораторную симптоматику. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы может носить первичный и вторичный характер. Первичная панкреатическая недостаточность у детей чаще обусловлена врожденными заболеваниями самой железы, которая продуцирует меньшее количество ферментов и протекает, как правило, с преобладанием липазной дисфункции. В педиатрической практике значительно чаще встречается вторичная или относительная недостаточность поджелудочной железы, вызываемая, как правило, приемом необычной пищи, ее избыточным количеством и временными расстройствами функционирования поджелудочной железы. Продуцируется достаточное количество пищеварительных ферментов, но их действие не реализуется в полной мере. Вторичная недостаточность может сопровождать различные воспалительные заболевания верхних отделов пищеварительного тракта. Прослеживается тесная взаимосвязь между функциональной диспепсией и дисфункцией поджелудочной железы. Функциональная недостаточность органов пищеварения может касаться одного из них или протекать сочетано. Нередко имеются одновременные нарушения

желудочной, панкреатической и кишечной секреции. Вторичный синдром мальабсорбции и мальдигестии может развиваться на фоне хронических заболеваний органов пищеварения, таких как болезнь Крона, хронический энтерит, муковисцидоз и т.д. В свою очередь нарушение пищеварения в тонкой кишке может приводить к дисбактериозу и местным иммунологическим расстройствам.

Экзокринная и эндокринная части поджелудочной железы тесно взаимосвязаны и обладают взаимным влиянием друг на друга в процессе работы всего органа. Инсулинопения при сахарном диабете I типа может считаться ответственной за уменьшение объема поджелудочной железы и снижение ее экзокринной функции. Больной с диабетом может страдать от панкреатической секреторной недостаточности. И наоборот - у пациентов с хроническим панкреатитом постепенно развивается диабет: гибель экзокринной ткани затрагивает эндокринную ткань.

Ранняя диагностика патологии поджелудочной железы, устранение причин ее развития и своевременная терапия будут способствовать предупреждению осложнений.

Учебные цели: формирование у обучающихся специалистов систему теоретических знаний, практических умений и навыков по разделу «Гастроэнтерология», которые дают представления об этиологии, патогенезе, клинической картине, лабораторно-инструментальной диагностике, методах лечения и профилактики экзокринной недостаточности поджелудочной железы у детей.

Для формирования профессиональных компетенций ординатор должен знать (исходные базисные знания и умения):

- анатомо-физиологические особенности поджелудочной железы ребенка;
- физиологию и патофизиологию поджелудочной железы;
- современные методы клинической и параклинической диагностики заболеваний поджелудочной железы;
- современную классификацию, клиническую симптоматику экзокринной

недостаточности поджелудочной железы;

- современные методы терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы;

- вопросы реабилитации и диспансерного наблюдения при экзокринной недостаточности поджелудочной железы.

Для формирования профессиональных компетенций ординатор должен уметь:

- получать информацию о больном ребенке;

- выполнять перечень работ и услуг для диагностики экзокринной недостаточности поджелудочной железы;

- выполнять перечень работ и услуг для лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы в соответствии со стандартом медицинской помощи;

- в установленном порядке повышать профессиональную квалификацию;

- организовать и контролировать работу среднего медицинского персонала;

- вести необходимую медицинскую документацию;

- разрабатывать и выполнять индивидуальные программы реабилитации детей с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы.

Для формирования профессиональных компетенций ординатор должен владеть:

- методикой сбора и оценки генеалогического, антенатального, перинатального, постнатального анамнеза, анамнеза жизни пациента с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы;

- методикой полного клинического обследования ребенка и выявления патологических отклонений в состоянии здоровья ребенка с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы;

- методикой оценки лабораторных и функциональных методов обследования пациента с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы;

- методами диагностики, лечения, профилактики экзокринной недостаточности поджелудочной железы в детском возрасте;
- методами диспансеризации и реабилитации детей с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы;
- методами оценки физического, полового и нервно-психического развития детей любого возраста.

Профессиональные компетенции (ПК):

1. Профилактическая деятельность:

- готовность к осуществлению комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и (или) распространения заболеваний у детей и подростков, их раннюю диагностику, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания (ПК-1);
- готовность к проведению профилактических медицинских осмотров, диспансеризации и осуществлению диспансерного наблюдения за детьми и подростками (ПК-2).

2. Диагностическая деятельность:

- готовность к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов, заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (ПК-5);

3. Лечебная деятельность:

- готовность к ведению и лечению пациентов, нуждающихся в оказании педиатрической медицинской помощи (ПК-6);

4. Реабилитационная деятельность:

- готовность к применению природных лечебных факторов, лекарственной, немедикаментозной терапии и других методов у пациентов, нуждающихся в медицинской реабилитации и санаторно-курортном лечении (ПК-8).

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Поджелудочная железа является важнейшим экзокринным органом пищеварительной системы человека, обеспечивающим переваривание всех основных компонентов пищи: белков, жиров, углеводов. Кроме того, она содержит эндокринные элементы, как сгруппированные в островки Лангерганса, так и диффузно распределенные по всей паренхиме. К главной эндокринной функции поджелудочной железы относится, конечно, регуляция углеводного обмена через секрецию инсулина и глюкагона, однако здесь также продуцируются соматостатин, гастрин, вазоактивный интестинальный пептид и многие другие регуляторные пептиды.

Поджелудочная железа расположена забрюшинно. Головка железы тесно соприкасается с изгибом двенадцатиперстной кишки, а хвост подходит к воротам селезенки.

Основу железы составляют ацинусы. Они состоят из паренхиматозных или ацинарных клеток и centroацинарных клеток, образующих начальную часть протоков, так называемый вставочный проток или каналец. В ацинарных клетках синтезируются ферменты. Centroацинарные клетки продуцируют секрет богатый бикарбонатом. За сутки железа производит около 1000-1500 мл сока щелочной реакции. Из вставочного протока секрет поступает во внутридольковый проток, далее в междольковый и, наконец, в главный (Вирсунгов) проток поджелудочной железы. Место впадения последнего в двенадцатиперстную кишку – большой дуоденальный (Фатеров) сосочек. До впадения в двенадцатиперстную кишку в большинстве случаев Вирсунгов проток сливается с общим желчным протоком и имеет с ним общий сфинктер Одди. Существует множество анатомических вариантов слияния этих двух протоков, некоторые из которых могут затруднять поступление панкреатического секрета и желчи в кишечник, способствуя тем самым их застою и повышению давления в системе.

Крайним вариантом является независимый выход двух протоков в двенадцатиперстную кишку, но и в этом случае они имеют общий сфинктерный аппарата. Помимо главного панкреатического протока выделяют также добавочный панкреатический проток, отдельно открывающийся в двенадцатиперстную кишку. Имея меньшие размеры, он играет и меньшую роль в пищеварительных процессах. Тем не менее, в отдельных случаях, например, при атрезии Вирсунгова протока или его обтурации его камнем, добавочный проток может брать на себя функции основного.

Основными компонентами секрета поджелудочной железы являются ферменты (Тал. 1, табл. 2), бикарбонат натрия и вода.

Таблица 1.

Ферменты поджелудочной железы

Фермент	Мишень
1. Амилаза	α -1,4-гликозидные связи крахмала, гликогена
2. Липаза	Триглицериды (образование 2-моноглицеридов и жирных кислот)
3. Фосфолипаза А	Фосфатидилхолин (образование лизофосфатидилолина и жирных кислот)
4. Карбоксилаза	Эфиры холестерина и эфиры жирорастворимых витаминов, три-, ди- и моноглицериды
5. Трипсин	Внутренние связи белка (основные аминокислоты)
6. Химотрипсин	Внутренние связи белка (ароматические аминокислоты)
7. Эластаза	Внутренние связи белка (нейтральные аминокислоты)
8. Карбоксипептидаза А и В	Наружные связи белков, включая ароматические и нейтральные алифатические аминокислоты и основные аминокислоты с карбоксильного конца.

**Секреция панкреатических ферментов
в двенадцатиперстную кишку (Ед/ мин).**

Ферменты	В межпищеваритель- ный период	Максимальная секреция	Средняя секреция
Липаза	1000	3000-6000	2000-4000
Амилаза	50-250	500-1000	500
Трипсин	50-100	200-1000	150-500

К протеолитическим ферментам поджелудочной железы относятся трипсин, химотрипсин, эластаза и многие другие. Все протеолитические ферменты поджелудочной железы продуцируются в неактивном виде и в дальнейшем происходит их активация трипсином. Сам трипсин также секретируется в виде неактивного трипсиногена и его активация происходит в двенадцатиперстной кишке кишечной энтерокиназой. В свою очередь неактивная энтерокиназа активируется дуоденазой, также продуцируемой клетками двенадцатиперстной кишки.

В группе протеаз различают экзопептидазы, расщепляющие связи вблизи С- или N-конца цепи и эндопептидазы, гидролизующие связи, удаленные от концевых остатков.

Протеолитическое действие панкреатического секрета обуславливается тремя эндопептидазами – трипсином, химотрипсином и эластазой, которые расщепляют белки и полипептиды, поступающие из желудка. Трипсин специфически действует на пептидные связи, образуемые основными аминокислотами, химотрипсин – на связи между остатками незаряженных аминокислот, в то время как эластаза вопреки своему названию обладает довольно широкой специфичностью, расщепляя связи, примыкающие к остаткам малых аминокислот, таких, как глицин, аланин и серин. Все три фермента секретируются в виде зимогенов – неактивных предшественников. Активация трипсиногена осуществляется другим протеолитическим ферментом, энтерокиназой. Она гидролизует лизиновую пептидную связь в зимогене, высвобождая малый полипептид, что приводит к разворачиванию молекулы в активный трипсин. Образовавшийся

трипсин действует не только на новые молекулы трипсиногена, но и на другие зимогены панкреатического секрета – химотрипсиноген, проэластазу и прокарбоксипептидазу – с высвобождением соответственно химотрипсина, эластазы и карбоксипептидазы.

Организм человека располагает также мощной системой ингибиторов протеолитических ферментов, к которым относятся α 1-антитрипсин (α 1-АТ) и α 2-макроглобулин (α 2-МГ). α 1-АТ (или ингибитор α 1-протеазы) синтезируется гепатоцитами, имеет молекулярный вес около 54 кД, содержит 12% углеводов и является ингибитором основных сериновых протеаз. α 1-АТ ингибирует эластазу нейтрофилов, тромбин, плазмин, факторы свертывания крови и эластазу гранулоцитов. При воспалительных реакциях увеличивается скорость его синтеза и возрастает содержание в плазме крови, где он быстро образует комплекс с протеазами с последующим их переносом на α 2-МГ. α 2-МГ является поливалентным ингибитором, связывает все типы эндопептидаз, включая трипсин, химотрипсин, эластазу, коллагеназу и много других энзимов. Его молекулярный вес составляет 725 кД и может синтезироваться гепатоцитами, купферовскими клетками, альвеолярными макрофагами и фибробластами.

Молекула α 2-МГ имеет высокий молекулярный вес и поэтому находится в основном внутри сосудов, тогда как α 1-АТ, имеющий низкий молекулярный вес, может действовать экстравазально и играть важную роль интраперитонеального переносчика протеаз на α 2-МГ. Таким образом, внутритканевая защитная роль более свойственна α 1-АТ.

Нарушение баланса между активностью фермента и его ингибиторами может быть причиной развития таких заболеваний, как эмфизема легких, атеросклероз, острые панкреатиты и др.

К липолитическим ферментам относятся триацилглицероллипаза (панкреатическая липаза, расщепляющая триглицериды), фосфолипазы и некоторые другие. Липазы активируются в просвете двенадцатиперстной кишки желчными кислотами. Кроме того, желчные кислоты предварительно эмульгируют жиры, облегчая воздействие на них липаз. В этой связи, взаимодействие секретор-

ных процессов в печени и поджелудочной железе должно быть синхронизировано, что обеспечивается соответствующими регуляторными системами.

Амилолитическая активность (расщепление крахмала) панкреатического секрета определяется амилазой, единственным ферментом, который секретируется сразу в активной форме.

Важным обстоятельством для полноценного течения процессов переваривания является оптимальное значение pH в просвете двенадцатиперстной кишки, близкое к нейтральному. Нейтрализация кислого содержимого, поступающего из желудка, обеспечивается щелочным секретом антрального отдела желудка, двенадцатиперстной кишки, а также бикарбонатами желчи и панкреатического секрета.

Регуляция экзокринной функции поджелудочной железы обеспечивается как центральными, так и местными механизмами, как нервными так и гуморальными.

Центральная стимуляция экзокринной панкреатической секреции осуществляется через парасимпатический отдел вегетативной нервной системы по волокнам блуждающего нерва. Через блуждающий нерв реализуется также рефлексорная дуга с барорецепторов в протоках поджелудочной железы, в результате которой происходит торможение секреции при повышении в них давления. Помимо М-холинорецепторов, на поверхности ацинарных клеток присутствуют также и бета-адренорецепторы, агонисты которых также стимулируют панкреатическую секрецию, хотя тонкие детали этого регуляторного механизма не изучены в полной мере и его значение до конца не ясно.

На уровне органов пищеварения обеспечивается местная их саморегуляция, в первую очередь, через систему регуляторных пептидов, наиболее изученными из которых являются секретин и холецистокинин. Именно они обеспечивают адаптацию секреторных процессов к конкретным условиям в просвете двенадцатиперстной кишки и адекватное течение всех пищеварительных процессов.

Секретин продуцируется S-клетками слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, а холецистокинин (синоним: панкреозимин) – I-клетками. Секреция обоих пептидов опосредованно стимулируется через соответствующие релизинг-пептиды, продуцируемые клетками слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в ответ на стимулы из просвета кишечника. Таким стимулом для секретина является снижение значений pH, а для холецистокинина – наличие в просвете непереваренных пептидов. Соответственно, секретин стимулирует увеличение концентрации в составе панкреатического секрета бикарбонатов (также стимулируется щелочная кишечная секреция), а холецистокинин – панкреатических ферментов. Кроме того, секретин способствует увеличению концентрации бикарбонатов в желчи, а холецистокинин – стимулирует сокращение желчного пузыря. Таким образом, при поступлении относительно кислого и не до конца переваренного содержимого желудка в двенадцатиперстную кишку происходит защелачивание ее содержимого с целью создания оптимальных условий для работы ферментов, а также выход ферментов одновременно с соответствующим количеством желчи.

Принципиально важной особенностью релизинг-пептидов является их секреция в просвет кишки, откуда они воздействуют на рецепторы S- или I-клеток. В просвете они становятся мишенью протеолитических ферментов, в первую очередь, трипсина. Наиболее отчетливо это было показано для релизинг-пептида холецистокинина. При достаточной секреции трипсина релизинг-пептид разрушается и не достигает рецепторов I-клеток, тормозя тем самым секрецию ферментов. Таким образом протеолитические ферменты в просвете кишки также оказывают регулирующее действие на панкреатическую секрецию, причем этот эффект может быть опосредован как собственными так и экзогенными ферментами (в составе лекарственных препаратов).

Стимуляторами панкреатической секреции также является нейротензин (NT), модулятором – мотилин, ингибитором – соматостатин, пептид YY (PYY), панкреатический полипептид (PP).

КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Болезни поджелудочной железы (ПЖ) могут иметь как наследственное, врожденное так и приобретенное происхождение. Нередко приобретенные заболевания (например, панкреатиты) развиваются при наличии анатомических или структурных аномалий врожденного или генетически детерминированного характера.

Рабочая номенклатура заболеваний поджелудочной железы у детей представлена ниже.

I. Врожденные и наследственные заболевания

1. Морфологические аномалии:

- гипоплазия ПЖ;
- аннулярная железа с наличием дуоденального стеноза и без такового;
- раздвоенная железа.

2. Парциальная врожденная экзокринная панкреатическая недостаточность:

- изолированная врожденная недостаточность липазы (синдром Шелдона-Рей);
- конституциональное снижение активности амилазы (дефицит панкреатической амилазы);
- изолированный дефицит трипсиногена и кишечная энтеропсптидазная (энтерокиназная) недостаточность.

3. Генерализованная врожденная экзокринная панкреатическая недостаточность (в т.ч. синдром Швахмана-Даймонда, экзокринная панкреатическая недостаточность при муковисцидозе, а также редкие синдромы: синдром Йохансон-Близарасиндром Пирсона, муколипидозе типа II и др.)

II. Приобретенные

1. Острый панкреатит:

- вирусные инфекции с острым панкреатитом;
- лекарственные острые панкреатиты;
- травматические панкреатиты;
- панкреатиты при синдроме Рейе;
- панкреатиты при болезни Шенляйна-Геноха;
- панкреатиты вследствие реакции организма на прививки;
- панкреатиты из-за избыточного питания;
- ювенильный тропический панкреатический синдром.

2. Хронические и хронические рецидивирующие панкреатиты:

- наследственные панкреатиты
- панкреатиты при аномалии развития билиарных и панкреатических выводных протоков панкреатиты при метаболических нарушениях – (гиперпаратиреозидизм, гиперлипидемия, недостаточность альфа-1-антитрипсина).

3. Изменения внешнесекреторной функции ПЖ при белково-энергетической недостаточности питания (Квашиоркор).

КЛИНИКО –ЗНАЧИМЫЕ АСПЕКТЫ И ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ГРУПП ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Типичными клиническими проявлениями выраженной экзокринной панкреатической недостаточности являются учащенный кашицеобразный стул серого цвета с жирным блеском, полифекалия. В наиболее тяжелых случаях наблюдается подтекание жира из анального отверстия, кал приобретает вязкую консистенцию и плохо отмывается. Следствием нарушенного переваривания является снижение массы тела, признаки гиповитаминозов, особенно, жирорас-

творимых витаминов, у детей раннего возраста – отставание в психомоторном развитии. В то же время, очень часто экзокринная панкреатическая недостаточность проявляется в стертой форме или скрыто, не только без типичной симптоматики, но обнаруживая себя лишь при лабораторном обследовании.

Для выявления нарушенной экзокринной функции поджелудочной железы применяют прямые и непрямые методы обследования. К первым относятся методы, основанные на непосредственном определении активности ферментов в дуоденальном содержимом, а вторые – на оценке степени расщепления ферментами поджелудочной железы тех или иных субстратов в желудочно-кишечном тракте.

Прямые методы, в общей своей массе, требуют проведения дуоденального зондирования, более сложные и дорогостоящие, но обладают высокой точностью. Непрямые методы менее точны, но более доступны для повседневного применения.

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы может быть **первичной или вторичной** (сопутствующей). Первичная, врожденная, панкреатическая недостаточность наблюдается при врожденной гипоплазии поджелудочной железы (изолированной или в составе многочисленных синдромов), муковисцидозе, синдроме Швахмана-Даймонда, врожденной липазной недостаточности и некоторых редких синдромах. К первичной относится также панкреатическая недостаточность при хроническом панкреатите, а также приобретенная панкреатическая недостаточность после резекции поджелудочной железы. Наиболее важные аспекты данной проблемы рассматриваются ниже.

Муковисцидоз (МВ) является достаточно частым моногенным аутосомно-рецессивным заболеванием, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора проводимости МВ (МВТР). Для МВ характерно поражение практически всех органов и систем организма, тяжёлое течением и неблагоприятный прогноз. В значительной степени могут поражаться органы дыхания и пищеварения. Характерным для МВ является различной степени выраженности

(обычно, тяжелая) экзокринная недостаточность поджелудочной железы. Более подробно муковисцидоз рассматривается в отдельном разделе.

Синдром Швахмана-Даймонда – врожденный синдром, который характеризуется панкреатической недостаточностью (преимущественно - липазной) на фоне гипоплазии поджелудочной железы, гематологическими сдвигами (чаще - нейтропенией, но также могут наблюдаться анемия и тромбоцитопения), задержкой роста, костными аномалиями (метафизарная дисхондроплазия, чаще поражаются головки бедренных костей и коленные суставы, возможны клинодактилия, гипоплазия фаланг, узкая грудная клетка). Клиническая картина полиморфна и зависит от преобладающего синдрома. В случае доминирования панкреатической недостаточности заболевание проявляется жирным стулом и гипотрофией, различной степени выраженности, что требует заместительной терапии высокоэффективными препаратами панкреатических ферментов. Нарушение функции костного мозга приводит к развитию иммунодефицитного состояния и рецидивирующим инфекциям. Прогноз определяется в большей степени выраженностью гематологических сдвигов, особенно, нейтропении и, как следствие, частотой инфекционных осложнений. Диагноз ставится на основании совокупности клинических и лабораторных данных. Заместительная терапия препаратами высокоэффективных панкреатических ферментов назначается в зависимости от степени выраженности экзокринной недостаточности поджелудочной железы.

Врожденная липазная недостаточность проявляет себя с рождения учащенным жирным стулом и всеми соответствующими лабораторными признаками. Сложность диагностики этого заболевания связана с необходимостью исключить все прочие заболевания, проявляющиеся панкреатической недостаточностью. В значительной степени в пользу данного диагноза говорит выраженная стеаторея за счет триглицеридов при нормальных показателях уровня эластазы-1 в кале.

Основное направление терапии у этих больных – заместительная терапия высокоэффективными препаратами панкреатических ферментов. В случае адекватной коррекции нарушенной функции поджелудочной железы высокоэффективными препаратами панкреатических ферментов прогноз относительно благоприятный.

Описаны также случаи врожденной изолированной недостаточности амилазы, которая проявляется диареей с амлореей, а также трипсина и энтерокиназы, проявляющиеся диареей с креатореей, гипопроотеинемией и гипопроотеинемическим отеками. Эти заболевания встречаются крайне редко, но их следует учитывать в ходе дифференциальной диагностики.

Хронические панкреатиты в педиатрической практике

Код по МКБ-10:

K85 – Острый панкреатит

K86 – Другие болезни поджелудочной железы

K86.0 – Хронический панкреатит алкогольной этиологии

K86.1 – Другие хронические панкреатиты

Проблема хронического панкреатита, применительно к педиатрической практике, представляется достаточно сложной и противоречивой. Точная частота хронического панкреатита у детей не известна, однако даже в группе верифицированных случаев этого заболевания, в отличие от взрослых пациентов, частота развития клинически значимой пищеварительной недостаточности поджелудочной железы не превышает 50%, что связано с высокими резервными возможностями этого органа у ребенка.

Развитие хронического панкреатита может иметь и генетические корни. Описанный в 1952 г Comfort and Steiberg наследственный панкреатит, в последние годы стал объектом пристального изучения во всем мире. В настоящее время установлено несколько мутаций нескольких генов, ответственных за развитие этого заболевания. При одном из вариантов наследственного панкреатита заболевание передается по аутосомно-доминантному типу с 80% пенетрантно-

стью. В 1996 г на хромосоме 7q35 был выявлен ген, ответственный за его развитие, кодирующий катионический трипсиноген. На настоящий момент описано 8 мутаций в данном гене. Мутации D22G, K23R, N29I, N29T, R122H и R122C приводят к повышению аутоактивации трипсиногена, мутации N29T, R122H и R122C стабилизируют трипсин по отношению к его разрушению ингибиторами, в то время как мутации D22G, K23R и N29I не связаны с каким-либо эффектом. Мутация R122H удаляет точку аутолиза Arg122, мутации D22G и K23R подавляют активацию катепсином В. Во всех случаях этих мутаций нарушается баланс между протеазами и антипротеазами с повышением внутриклеточной протеазной активностью и разрушением клеток. Наследственный панкреатит проявляется с первых лет жизни, а в более зрелом возрасте наличие перечисленных мутаций ассоциируется с 50-кратным повышением риска развитием рака поджелудочной железы. Кроме гена трипсиногена, за развитие панкреатитов также могут быть ответственны мутации в гене ингибитора трипсина (Serin Protease Inhibitor Kazal type 1 = SPINK1 или PSTI) на 5 хромосоме, а также описанного выше гена муковисцидоза на 7 хромосоме. В этих случаях предполагается аутосомно-рецессивный тип наследования.

Для развития хронического панкреатита у детей, помимо возможных наследственных факторов, большое значение имеют нарушение оттока панкреатического секрета (аномалии протоков поджелудочной железы, сдавление извне, повышение интрадуоденального давления различного происхождения), избыточная стимуляция поджелудочной железы (в первую очередь, определяемая характером питания), инфекционный фактор, а также нарушения микроциркуляции, в т.ч. системные.

Патогенетические механизмы при хроническом рецидивирующем панкреатите у детей до конца не разработаны. На основании данных литературы и наших собственных наблюдений, можно предполагать, что центральным звеном патогенеза являются микроциркуляторные нарушения, как на уровне поджелудочной железы так и системные. Пусковые факторы тем или иным путем

приводят к нарушению микроциркуляции в поджелудочной железе, развитию ее отека, ишемии, нарушению проницаемости клеточных мембран, деструкции ацинарных клеток и выходу панкреатических ферментов, что усугубляет поражение, замыкая «порочный круг». Выход панкреатических ферментов и других биологически активных веществ, в частности, вазоактивных аминов, в системный кровоток ведет к нарушениям микроциркуляции вне поджелудочной железы, вызывая повреждение других органов и систем организма.

Пусковыми факторами могут быть, как механическое повреждение поджелудочной железы (прямая травма, возможно, за счет сотрясения органа и разрушения большего или меньшего количества ацинусов с высвобождением биологически активных веществ), так и значительное повышение давления в протоках поджелудочной железы при нарушении их проходимости вследствие аномалии, обтурации камнем и т.д. Прямым повреждающим действием обладают, видимо, инфекционные агенты, как вирусные, так и бактериальные (в т.ч. иерсинии). Роль гиперфункции поджелудочной железы в формировании панкреатита не столь очевидна. Значение же алкогольного поражения поджелудочной железы, хорошо разработанного у взрослых пациентов, так же, как и ее токсического поражения, в педиатрической практике может иметь значение лишь в отдельных случаях. Дополнительным фактором может быть образование аутоантител к ткани поджелудочной железы на фоне ее предварительного повреждения.

Циклическое течение процесса с обострениями и периодами ремиссии отражено в названии заболевания, хронического рецидивирующего панкреатита.

Диагностика обострения хронического панкреатита основана на клинических признаках, которые у детей часто имеют стертый характер (боли в животе, повторная рвота, общее тяжелое состояние), данных ультразвукового исследования (увеличение размеров поджелудочной железы), но самое главное – по-

вышении активности панкреатических ферментов в крови – липазы, трипсина, амилазы.

Минимальными диагностическими признаками обострения хронического рецидивирующего панкреатита и, следовательно, показанием к назначению интенсивной терапии является совокупность следующих симптомов:

- боли в животе различного характера в верхних отделах живота и/или тошнота, рвота (в типичном случае - острая боль в параумбиликальной области с иррадиацией в поясничную область, опоясывающего характера, что у детей встречается редко),

- гиперферментемия (повышение в сыворотке крови активности липазы, амилазы, трипсина, всех ферментов или хотя бы одного из них),

- явления интоксикации различной степени.

Для оценки морфофункционального состояния поджелудочной железы вне обострения может использоваться постпрандиальный тест: оценка изменений размеров поджелудочной железы по данным ультразвукового исследования до и после стандартной пищевой нагрузки. Для хронического панкреатита характерен прирост суммы всех размеров органа менее 5%, в то время как для нормального состояния поджелудочной железы характерен прирост 16% и более.

Кроме обычного ультразвукового исследования в диагностике болезней поджелудочной железы у взрослых все более широкое применение находит эндоскопическое ультразвуковое исследование, при котором датчик вводит в пищевод. На основе этого метода разработана также методика ультразвуковой денситометрии (определения плотности) ткани поджелудочной железы, перспективное для диагностики хронического панкреатита, особенно, вне обострения. У детей это исследование пока не получило широкого распространения в связи с техническими сложностями.

Возможными предвестниками обострения могут быть снижение аппетита, ухудшение самочувствия, микроциркуляторные расстройства (в т.ч. сосуди-

стый рисунок на ладонях, акроцианоз, экхимозы), явления капилляротоксикоза (петехиальная сыпь), а также нарастание ферментемии без клинических проявлений.

Снижение пищеварительной активности поджелудочной железы может наблюдаться при многих заболеваниях желудочно-кишечного тракта. В одних случаях она имеет абсолютный характер и связана со снижением функции поджелудочной железы, а в других – относительный. Так, транзиторное снижение функции, связанное с нарушением регуляции панкреатической секреции, наблюдается при целиакии. Относительная недостаточность наблюдается намного чаще.

При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на фоне желудочной гиперсекреции возможно чрезмерное закисление среды в кишечнике, что приводит к нарушению функции пищеварительных ферментов, оптимум pH для которых лежит в пределах 5-7. Наиболее ярко этот механизм проявляет себя при **синдроме Золлингера-Эллисона**, при котором имеет место гастринома – опухоль из гастрин-продуцирующих G-клеток, локализующаяся в поджелудочной железе, печени и других органах. Гипергастринемия приводит и к желудочной гиперсекреции с упорным язвообразованием в желудке и кишечнике, но также и с мальабсорбцией вследствие инактивации ферментов поджелудочной железы при низких значениях pH.

При холепатиях с недостаточным поступлением желчи в двенадцатиперстную кишку и/или нарушением ее состава также нарушается функция панкреатических ферментов, в первую очередь, липазы в следствие недостаточной эмульгации жиров пищи и активации ферментов. Кроме того, при недостатке желчных кислот могут нарушаться процессы всасывания жирных кислот в тонкой кишке. Указанные нарушения проявляются синдромом нарушенного кишечного всасывания смешанного характера.

Нарушения моторики желудочно-кишечного тракта любого происхождения, в т.ч. **функциональные нарушения**, также могут сопровождаться нару-

шениями пищеварения различной степени выраженности в результате чрезмерно быстрого или, наоборот, замедленного пассажа химуса по кишечнику.

Частные случаи вторичной экзокринной недостаточности поджелудочной железы будут рассмотрены ниже.

При воспалительных заболеваниях толстой кишки (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона) снижение экзокринной функции поджелудочной железы наблюдается в 20-30% случаев. При этом тяжесть основного патологического процесса и объем поражения кишечника в целом коррелируют со степенью вовлечения поджелудочной железы. Хотя механизмы снижения экзокринной панкреатической функции до конца не установлены, можно считать установленным, во-первых, нарушение выделения секретина и холецистокинина в тонкой кишке и, во-вторых, повреждение паренхимы поджелудочной железы как проявление основного заболевания, в т.ч. и через аутоиммунные механизмы. Естественно, что нарушение нутритивного статуса больного также усугубляют состояние панкреатической секреции. Существуют также единичные описания обнаружения гранулемы в ткани поджелудочной железы при болезни Крона, что позволяет отнести ее поражение к внекишечным проявлениям этого заболевания. Данные о состоянии поджелудочной железы при воспалительных заболеваниях у детей крайне скудны. По нашим данным клинически явная экзокринная недостаточность поджелудочной железы при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона у детей встречается очень редко, хотя лабораторные методы исследования позволяют ее выявить примерно в 20% случаев.

При целиакии, по нашим данным, в активной стадии заболевания поражение поджелудочной железы наблюдается у 88% больных, в стадии ремиссии - у 79%, а **при лактазной недостаточности (ЛН)** - в 76%. Целиакия характеризуется развитием атрофии слизистой оболочки тонкой кишки, которая является причиной мальабсорбции. Данная атрофия носит гиперрегенераторный характер, что проявляется значительным углублением крипт и повышенной митотической активностью в них. Вместе с увеличением числа собственно энтероци-

тов, в криптах увеличивается также число некоторых энтероэндокринных клеток. Нашими исследованиями было показано достоверное повышение числа соматостатин-продуцирующих D-клеток в слизистой оболочке тонкой кишки у детей в активную стадию целиакии и нормализацию их числа в стадию ремиссии. Гиперплазия D-клеток сопровождается повышением их активности, повышением продукции соматостатина. Уровень соматостатина повышается локально в слизистой оболочке, обеспечивая паракринную регуляцию, но не изменяется в системном кровотоке. Указанная особенность изменения уровня соматостатина нашла подтверждение и по данным зарубежных авторов. Мы предполагаем, что гиперсекреция соматостатина является закономерным регуляторным ответом на гиперрегенерацию слизистой оболочки тонкой кишки и призвана ее сдерживать в определенных пределах. Вместе с тем нельзя исключить, что соматостатин в какой-то мере усугубляет и без того нарушенные процессы всасывания. Помимо воздействия на процессы регенерации и всасывания, одной из точек приложения соматостатина являются другие энтероэндокринные клетки, в т.ч. I-клетки, продуцирующие холецистокинин, и S-клетки, продуцирующие секретин. Нормальные результаты секретинового и холецистокининового тестов говорят о том, что снижение функции ПЖ в активную стадию целиакии связана именно с нарушением паракринной регуляцией, но не с непосредственным влиянием соматостатина на ацинарные клетки поджелудочной железы.

Другой механизм повреждения поджелудочной железы при целиакии связан с нарушением ее трофики и, видимо, имеет более долговременные последствия. Важными трофическими факторами для ткани поджелудочной железы являются такие регуляторные пептиды желудочно-кишечного тракта как гастрин и холецистокинин. Нами было показано, что уровень гастрина в крови, как мы предполагаем также под влиянием гиперпродукции соматостатина, снижается в активную стадию целиакии. Количество гастрин-продуцирующих G-клеток при этом не изменяется ни в желудке, ни в двенадцатиперстной киш-

ке, что указывает на функциональный характер выявленных нарушений. Тем не менее, в сочетании со снижением продукции холецистокинина, которое обсуждалось выше, могут развиваться трофические нарушения, способствующие как снижению функции органа, так и создающие условия для развития хронического панкреатита в дальнейшем. Наконец, не следует преуменьшать значение общих нутритивных нарушений, развивающихся на фоне мальабсорбции. Тяжелая гипотрофия, независимо от причины, характеризуется нарушением функции всех органов, в т.ч. пищеварительных желез, что резко снижает толерантность пациентов с гипотрофией к пище.

Указанные трофические нарушения, снижение стабильности клеточных мембран, безусловно способствуют развитию цитолиза, достаточно чувствительных к различным неблагоприятным факторам ацинарных клеток ПЖ. Деструкция проявляется панкреатической гиперферментемией (гипертрипсинемией, гиперлипаземией) и является отражением, по существу неявно (без четких клинических проявлений) острого панкреатита или обострения хронического панкреатита у больного с целиакией. В патогенезе указанных нарушений нельзя также исключить аутоиммунный механизм, т.к. известно о появлении в крови при целиакии аутоантител к различным органам, в т.ч. к островковым клеткам поджелудочной железы, хотя аутоагрессия в отношении ацинарных клеток пока остается недоказанной. Наконец, при целиакии в активную стадию заболевания повышается уровень вазоактивного интестинального пептида (ВИП), что может привести к нарушению микроциркуляции в ПЖ. Ишемия ткани ПЖ, сохраняющаяся длительное время, может быть причиной вялотекущего панкреатита с его хронизацией в дальнейшем. И хотя в стадии ремиссии целиакии происходит восстановление кишечного всасывания и нутритивного статуса, нормализуется число соматостатин-продуцирующих клеток, а уровень гастрина даже повышается, ущерб нанесенный поджелудочной железе в активную стадию остается не всегда поправимым, что проявляется высокой

частотой хронического панкреатита с экзокринной панкреатической недостаточностью на фоне благополучия по основному заболеванию.

Таким образом, манифестация целиакии, развитие атрофии слизистой оболочки тонкой кишки приводит, с одной стороны, к мальабсорбции, а с другой к вторичному повреждению поджелудочной железы и снижению ее экзокринной функции. Вторичное нарушение переваривания способствует неблагоприятию в тонкой кишке, усугубляет мальабсорбцию и ухудшение нутритивного статуса пациента. Следовательно, поражение тонкой кишки при целиакии и поражение ПЖ являются не просто связанными процессами, но тесно взаимодействующими и поддерживающими друг друга. Такой подход диктует необходимость коррекции состояния поджелудочной железы при целиакии, в т.ч. определяет необходимость заместительной терапии высокоэффективными препаратами панкреатических ферментов.

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

К непрямым методам относится, в первую очередь, копрологическое исследование. Повышение содержания нейтрального жира указывает на нарушение липолитической функции поджелудочной железы, увеличение мышечных волокон – на нарушение протеолитических процессов, в которых участвуют не только протеазы поджелудочной железы, но также желудка, увеличение крахмала – на нарушение функции амилаз, в первую очередь, панкреатической, хотя в переваривание крахмала вносит свой вклад также амилаза слюны. Копрограмма при аккуратном и грамотном проведении является достаточно ин-

формативным исследованием, в большинстве случаев вполне достаточным для первичной дифференциальной диагностики и мониторинга состояния больного.

Более точным непрямым методом, но более сложным и дорогостоящим является липидограмма кала. Среди многочисленных показателей, получаемых в ходе исследования, о функции поджелудочной железы говорит только количество триглицеридов, повышенное при снижении функции панкреатической липазы.

Как в случае копрограммы, так и при проведении липидограммы кала субстратом, по степени расщепления которого судят о функции поджелудочной железы являются компоненты пищи в частности липиды. В связи с этим важно чтобы при проведении обследования больной получал сбалансированное, адекватное возрасту питание. С другой стороны, на результаты всех не прямых тестов оказывает влияние прием препаратов панкреатических ферментов и для получения достоверных результатов необходима их отмена, по крайней мере, за неделю до исследования.

В настоящее время существует большое количество не прямых тестов для оценки функции поджелудочной железы, в которых в качестве субстратов используются специально синтезированные химические соединения и по степени их экскреции с калом или мочой судят о панкреатической функции.

Широко применяемым косвенным тестом является так называемый ВТ-РАВА-тест. В качестве субстрата используется синтетический пептид N-бензоил-L-тирозил-p-аминобензойная кислота, расщепляемая в тонкой кишке, в основном, химотрипсином. Освободившаяся парааминобензойная кислота всасывается в кровь и выводится почками. В моче, собранной за 8 часов, определяется в норме 61% парааминобензойной кислоты. Снижение экскреции говорит о нарушении протеолиза в тонкой кишке.

Тест с дилауратом флуоресцеина основан на расщеплении вышеназванного субстрата панкреатической эстеразой до свободной лауриновой кислоты и флуоресцеина, который всасывается и выводится с мочой. Определение кон-

центрации флуоресцеина в моче отражает активность панкреатических ферментов.

Предложены также тесты с мечеными ^{14}C -триолеином и ^3H -масляной кислотой, однако в силу специфики работы с радиоизотопными препаратами они не нашли широкого распространения.

Прямые методы дают более точную информацию о состоянии поджелудочной железы, но сложнее и дороже. Классические прямые тесты требуют дуоденального зондирования. После получения базального содержимого двенадцатиперстной кишки проводят стимуляцию поджелудочной железы, после чего собирают последующие порции. В зависимости от выбранного стимулятора оцениваются различные стороны панкреатической секреции.

При проведении т.н. солянокислого теста в качестве стимулятора используется разведенная соляная кислота, вводимая через зонд в двенадцатиперстную кишку. Соляная кислота стимулирует выработку секретина и увеличение содержание бикарбонатов в панкреатическом секрете, концентрацию которых оценивают до и после стимуляции.

До настоящего времени относительно широко используется тест Лунда (Lundh), при проведении которого стимулятором выступает определенная смесь нутриентов (т.н. «завтрак Лунда»), стимулирующих продукцию холецистокинина и выработку ферментов. Стимулирующая секрецию смесь состоит из 16 г сухого молока, 18 г растительного масла и 40 г глюкозы, растворенной в 300-500 мл теплой воды и содержит примерно 6% жира, 5% белка и 15% углеводов. После введения стимулятора собирают 4 последовательные 30-минутные пробы дуоденального содержимого (т.е. в течение 2-х часов), в котором определяют активность трипсина, липазы, амилазы.

На протяжении уже многих лет «золотым стандартом» в оценке экзокринной функции поджелудочной железы считаются секретиновый и панкреозиминовый тесты. При их проведении стимуляторами являются, соответственно, секретин и панкреозимин (холецистокинин), физиологические функции ко-

торых были описаны выше. Препараты вводятся внутривенно. До и после их введения в дуоденальном содержимом определяют концентрацию бикарбонатов (при секретинном тесте) или активность ферментов (при панкреозиминном тесте). Возможно также последовательное введение препаратов при проведении секретин-панкреозиминного теста.

Выделяют нормосекреторный ответ (повышение активности ферментов, объема и бикарбонатной щелочности), гиперсекреторный ответ (избыточное повышение активности ферментов при нормальном объеме и щелочности), что характерно для начальных стадий поражения поджелудочной железы, а также гипосекреторный (снижение активности ферментов), характерный для глубоких изменений в поджелудочной железе, и обтурационный ответ (снижение объема), отражающий блокаду протоков.

Существенным недостатком названных тестов является высокая стоимость препаратов регуляторных пептидов, а также возможность побочных реакций в связи с внутривенным введением стимуляторов.

Современным «золотым стандартом» в последние годы было признано определение в кале панкреатической эластазы-1. По существу, этот тест является прямым, т.к. определяется содержание фермента, однако средой является не дуоденальное содержимое, а кал. Панкреатическая эластаза-1 в неизменном виде достигает дистальных отделов кишечника и определяется иммуноферментным методом с применением моноклональных антител (Elastase 1 stool test®, ScheBo Biotech, Германия). Было показано, что результаты теста сопоставимы с результатами панкреозиминного теста, но намного дешевле и проще в проведении. Нормой считаются значения эластазы-1 в кале выше 200 мкг/мл кала. Более низкие значения указывают на панкреатическую недостаточность. Важно, что на результаты теста не влияют ни характер питания пациента, ни прием препаратов панкреатических ферментов.

С другой стороны, данный метод не позволяет оценить выраженность достаточно часто встречающейся относительной недостаточности поджелудочной

железы, показывая при этом нормальные значения эластазы-1 кала. Лишь сопоставляя эти данные с результатами косвенных тестов (копрограммы или липидограммы кала) можно сделать вывод о вторичном характере пищеварительной недостаточности. Исключением является только первичная липазная недостаточность, при которой на фоне выраженной стеатореи за счет триглицеридов будет наблюдаться нормальное значение фекальной эластазы-1.

Наконец, только данные косвенных методов исследования экзокринной функции поджелудочной железы позволяют оценить адекватность заместительной терапии и подобрать дозу препарата.

Таким образом, появление теста на эластазу-1 в стуле не исключает из практики косвенные методы исследования экзокринной панкреатической функции, а дополняет их, позволяя более точно оценить характер патологического процесса в желудочно-кишечном тракте.

Кроме того, в комплекс обследования больных с установленным хроническим панкреатитом могут включаться методы, направленные на выявление причин повреждения органа, включая эндоскопическую ретроградную холеуитопанкреатографию, генетические методы и мн.др.

ТЕРАПИЯ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Коррекция нарушений пищеварительной функции поджелудочной железы естественным образом должна включать лечение основного заболевания, которое привело к ее развитию, а также многообразную симптоматическую терапию и коррекцию нутритивных расстройств, к которым панкреатическая недостаточность может привести. Важным аспектом терапии этой группы заболеваний является диетотерапия, характер которой определяется основным заболе-

ванием. В этой связи следует отметить, что появление высокоэффективных препаратов заместительной терапии сделали излишними ранее существующие рекомендации снижать больными потребление жира. В настоящее время рекомендуется употреблять в пищу возрастное количество жиров, а недостаток липазы компенсировать соответствующей дозой препаратов. Это позволяет значительно улучшить нутритивный статус больного, что особенно важно для растущего детского организма.

Все препараты панкреатических ферментов можно разделить на две группы. К первой относятся «обычные» препараты, содержащие панкреатин, нередко в сочетании с другими компонентами, например, желчными кислотами или адсорбентами. Это – панкреатин, мезим-форте, фестал, дигестал, панзинорм и др. Эти препараты широко используются в повседневной практике, однако обладают средней степенью активности основного действующего вещества и малопригодны для мощной заместительной терапии.

Вторая группа включает высокоэффективные микросферические препараты панкреатических ферментов с pH-чувствительной оболочкой. Их появление произвело своего рода переворот в подходах к заместительной терапии при экзокринной панкреатической недостаточности.

Высокая активность этих препаратов определяется несколькими факторами. Во-первых, высокой степенью активности исходного субстрата (панкреатина), используемого для их производства. Во-вторых, особая форма этих препаратов (микросферы размером 1-1,2 мм) обеспечивают равномерное перемешивание с желудочным содержимым и синхронное прохождение их в двенадцатиперстную кишку. В частности, показано, что диаметр микросферы 1,0-1,2 мм является в этом отношении оптимальным, тогда как микросферы диаметром 2 мм и более задерживаются в желудке не менее чем на 2 часа и отстают от движения желудочного содержимого. В-третьих, pH-чувствительная оболочка микросфер защищает фермент от разрушения в желудке и высвобождает его в двенадцатиперстной кишке. Отсутствие защиты действующего начала препара-

та от желудочного содержимого приводит к потере не менее чем 90% его активности. Кроме того, сами микросферы помещены в капсулы (также рН-чувствительные), защищающие их от преждевременной активации в ротовой полости и в пищеводе, где также как и в двенадцатиперстной кишке имеет место щелочная среда, и облегчающие прием препарата. Таким образом, препарат в капсулах достигает желудка, где капсулы растворяются, а микросферы высвобождаются и перемешиваются с желудочным содержимым. В двенадцатиперстной кишке при значения рН около 5,5 рН-чувствительная оболочка микросфер растворяется и ферменты начинают свое действие.

Как уже отмечалось выше, в настоящее время наиболее достоверным методом выявления и оценки степени экзокринной панкреатической недостаточности является определение активности эластазы-1 в кале. В то же время, подбор дозы препаратов для заместительной терапии целесообразно проводить под контролем (помимо клинических данных) липидограммы кала или копрограммы. Критериями эффективности выбранной дозы является нормализация стула или значительное его улучшение (уменьшение частоты, объема, более плотная консистенция, отсутствие видимого жира), а также отсутствие в нем триглицеридов (нейтрального жира).

Среди достоинств современных препаратов панкреатических ферментов следует отметить отсутствие побочных эффектов, хорошую переносимость и возможность применения во всех возрастных группах. При необходимости, их можно назначать на протяжении длительного периода времени.

В зависимости от терапевтической задачи ферментные препараты могут назначать как с целью коррекции нарушений пищеварения, так с целью купирования болевого синдрома. В этих случаях разные задачи определяют разные стратегии назначения ферментных препаратов.

Как уже указывалось выше холецистокинин-рилизинг фактор, который секретируется слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки, стимулирует синтез и выделение холецистокинина с последующим запуском секреции ПЖ.

В межпищеварительный период холецистокинин-рилизинг фактор разрушается протеазами, которые в небольших количествах выделяются поджелудочной железой, и, соответственно, не происходит запуска секреции поджелудочной железы. В фазу пищеварения протеазы и другие ферменты связываются с поступающим в кишку химусом, холецистокинин-рилизинг фактор не разрушается и, соответственно, запускается секреция поджелудочной железы.

Для купирования нарушений пищеварения панкреатин в индивидуально подобранной дозе назначается вместе с пищей. В этом случае вся доза полностью связывается с пищевым химусом и используется для пищеварения, и торможения собственной секреции ПЖ не происходит. Если панкреатин назначается с целью купирования болевого синдрома, то следует учитывать содержание протеаз (например, Креон 25000 содержит 1000 ед протеаз) и часть дозы назначать за 30-60 минут до приема пищи, то есть в межпищеварительный период, чтобы в двенадцатиперстной кишке создать депо препарата для разрушения холецистокинин-рилизинг фактора.

Алгоритм исследования экзокринной функции ПЖ и проведения заместительной терапии, каким он видится на сегодняшний день представлен ниже (рис.1).

Помимо заместительной ферментной терапии лечение необходима терапия основного заболевания.

Лечение обострения хронического рецидивирующего панкреатита начинается с назначения постельного режима и голода. Диета при этом является важным компонентом лечебного комплекса. Назначенный не более чем на одни сутки голод в дальнейшем заменяется постепенным введением продуктов из рациона диеты 5п, характеризующийся механическим, химическим и термическим щажением желудочно-кишечного тракта и исключением стимуляторов панкреатической секреции.

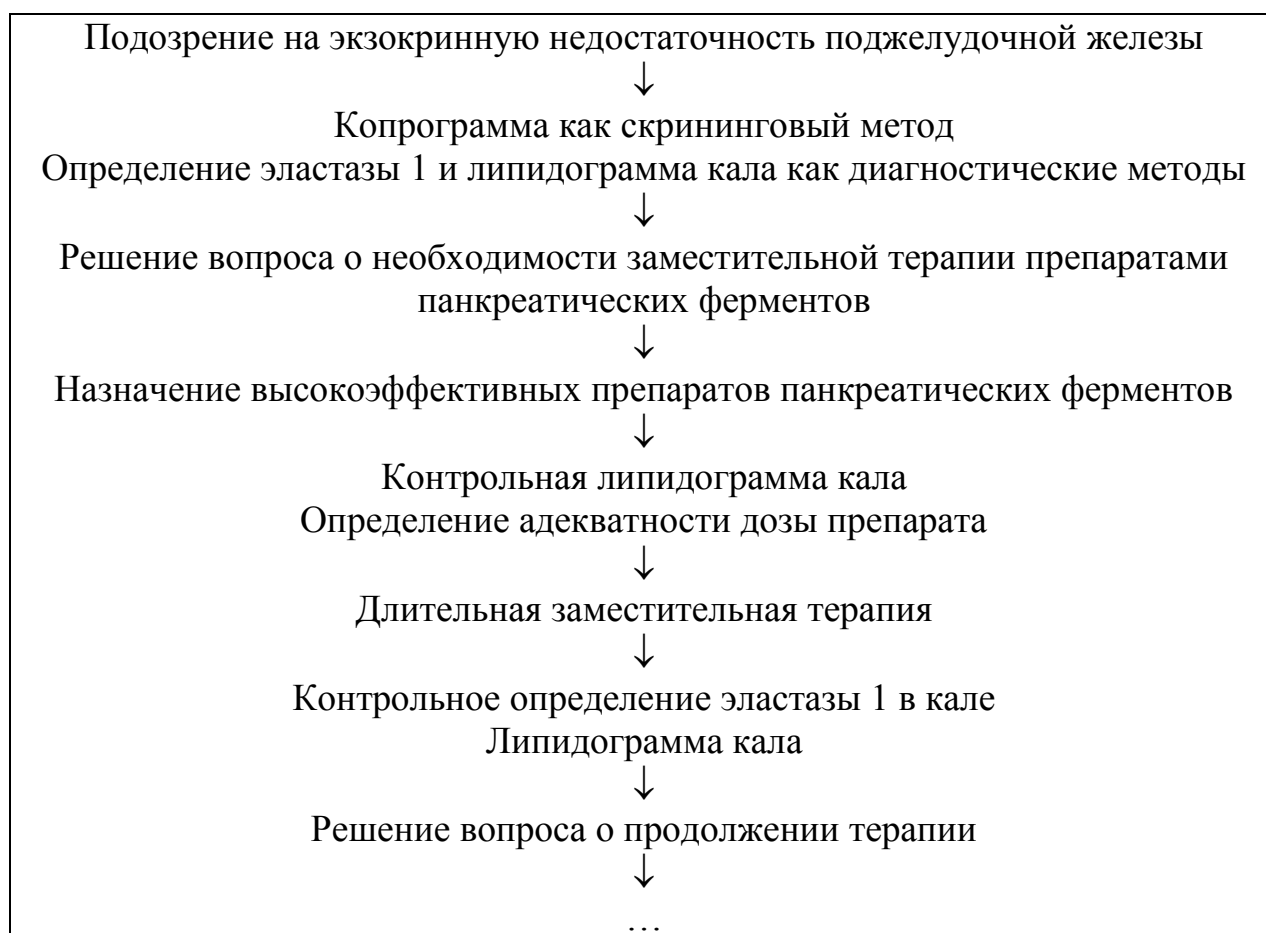


Рис. 1. Общий алгоритм исследования экзокринной функции поджелудочной железы и назначения препаратов панкреатических ферментов

Примечание: Частота контрольных исследований эластазы-1 и липидограмм кала определяется индивидуально, однако, ориентировочно, при тяжелой экзокринной недостаточности поджелудочной железы липидограмму кала следует повторять не реже чем 1 раз в 3 мес, а определение эластазы 1 в стуле – не реже 1 раза в год.

Терапия направлена на ликвидацию нарушений микроциркуляции в поджелудочной железе, обеспечение ее функционального покоя, замещение нарушенных функций и снижение агрессивности повреждающих факторов.

В связи с этими задачами пациентам назначают инфузионную терапию, направленную на ликвидацию микроциркуляторных расстройств и детоксикацию.

Функциональный покой поджелудочной железы обеспечивается:

- диетой, снижающей пищевую стимуляцию органа;

- антисекреторными препаратами: М-холинолитиками (селективным – пирензепин), Н₂-блокаторами (фамотидин) или ингибиторами протонного насоса, понижающими желудочную секрецию и, соответственно, стимуляцию поджелудочной железы кислотой;

- препаратами ферментов поджелудочной железы, ингибирующих желудочную секрецию по принципу отрицательной обратной связи, разрушая рилинг-пептиды, вырабатываемые в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки.

В состав комплексной терапии на первом этапе интенсивной терапии также могут входить глюкокортикоидные гормоны и антибиотики.

Важным фактором нормализации состояния поджелудочной железы является обеспечение оттока панкреатического секрета, основным путем обеспечения которого является назначение спазмолитиков. Среди последних предпочтительным является применение мебеверина (Дюспаталина), в связи с его двойным эффектом: выраженным спазмолитическим, с одной стороны, и предотвращением гипотонии сфинктеров, с другой.

Оптимальным путем коррекции экзокринной панкреатической недостаточности у детей с хроническим рецидивирующим панкреатитом является назначение микросферических препаратов (Креон 10000) в дозе 3-6 капсул в сутки, быстро устраняющее стеаторею. При этом после длительной (в течение 1-2 месяцев) терапии оказывается возможной отмена препарата, что указывает на высокую компенсаторную способность поджелудочной железы ребенка. Что касается лечения больного при обострении хронического рецидивирующего панкреатита, наш опыт показывает целесообразность кратковременного (при отсутствии признаков панкреатической недостаточности) назначения панкреатических ферментов на фоне расширения диеты после периода интенсивной терапии в дозе адекватной объему и характеру питания, обычно - до 4 капсул Креона 10000 в сутки.

Пищевая аллергия также нередко сопровождается поражением поджелудочной железы, которое связано с высвобождением значительного количества вазоактивных медиаторов с развитием, с одной стороны, прямого повреждения паренхимы и, с другой стороны, нарушением микроциркуляции в органе, его ишемией, вторичным повреждением и последующим склерозированием. Чаще всего постепенно формируется хронический панкреатит, который может проявляться экзокринной панкреатической недостаточностью. При этом, нарушение процессов переваривания способствует аллергии, т.к. различными путями повышает антигенную нагрузку. Таким образом, аллергия и повреждение поджелудочной железы взаимно поддерживают друг друга, что подтверждается высокой частотой аллергии при хроническом панкреатите другого происхождения. Для диагностики повреждения поджелудочной железы при пищевой аллергии используются стандартные тесты. Лечение пищевой аллергии способствует восстановлению состояния поджелудочной железы, а коррекция экзокринной панкреатической недостаточности высокоэффективными микросферическими заместительными препаратами улучшает течение аллергии, способствует снижению ее клинических проявлений.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите три правильных ответа

1. УКАЖИТЕ ФЕРМЕНТЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, РАСЩЕПЛЯЮЩИЕ БЕЛКИ

- а) пепсин
- б) трипсин
- в) химотрипсин
- г) липаза
- д) фосфолипаза

Выберите два правильных ответа

2. УКАЖИТЕ ФЕРМЕНТЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, РАСЩЕПЛЯЮЩИЕ ЖИРЫ

- а) пепсин
- б) липаза
- в) фосфолипаза
- г) амилаза
- д) лактаза

Выберите три правильных ответа

3. ПЕРЕЧИСЛИТЕ ПРИЗНАКИ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- а) боли в животе
- б) полифекалия
- в) жирный стул
- г) дефицит массы тела
- д) обесцвеченный стул

4. УКАЖИТЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- а) увеличение нейтрального жира в копрограмме
- б) увеличение жирных кислот в копрограмме
- в) увеличение крахмала в копрограмме
- г) увеличение эластазы-1 в кале
- д) снижение эластазы-1 в кале

5. ПЕРЕЧИСЛИТЕ, ДЛЯ КАКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ХАРАКТЕРНА ВРОЖДЕННАЯ ЭКЗОКРИННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- а) хронический панкреатит
- б) муковисцидоз
- в) целиакия
- г) лактазная недостаточность
- д) изолированная липазная недостаточность

Выберите правильный ответ

6. УКАЖИТЕ ДЛЯ КАКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ХАРАКТЕРНО СОЧЕТАНИЕ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С НЕЙТРОПЕНИЕЙ И КОСТНЫМИ АНОМАЛИЯМИ

- а) муковисцидоз
- б) синдром Швахмана
- г) синдром Дауна
- д) синдром Кавасаки
- г) Абеталипоротейдемия

Выберите два правильных ответа

7. ПЕРЕЧИСЛИТЕ ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

- а) боли в животе
- б) рвота
- в) запор
- г) диарея
- д) кровь в стуле

Выберите три правильных ответа

8. УКАЖИТЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

- а) повышение амилазы в крови
- б) повышение липазы в крови
- в) снижение липазы в крови
- г) повышение трипсина в крови

д) снижение трипсина в крови

9. УКАЖИТЕ ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА В ПЕРВЫЕ ЧАСЫ ТЕРАПИИ

- а) тепло на живот
- б) холод на живот
- в) диета с ограничением жиров
- г) голод
- д) средства, улучшающие микроциркуляцию

Выберите четыре правильных ответа

10. НАЗОВИТЕ ПРЕПАРАТЫ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ

- а) Панкреатин
- б) Панцитрат
- в) Панкурмен
- г) Панадол
- д) Креон

Выберите два правильных ответа

11. НАЗОВИТЕ ВЫСОКОАКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ

- а) Панкреатин
- б) Панцитрат
- в) Панкурмен
- г) Панадол
- д) Креон

12. УКАЖИТЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, КОТОРЫЕ ОТРАЖАЮТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ

- а) характер стула
- б) цвет кожных покровов
- в) частота рвоты
- г) количество нейтрального жира в копрограмме
- д) количество жирных кислот в копрограмме

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Ситуационная задача №1.

Мальчик, 13 лет. В течение 1,5 лет у ребенка наблюдаются периодические приступы болей в околопупочной области и области левого подреберья с иррадиацией в спину, реже – опоясывающего характера. Боли сопровождаются многократной рвотой. Приступы провоцируются обильной, особенно, жирной пищей. Настоящий приступ развился в течение последних суток и характеризуется сильными болями в околопупочной области с иррадиацией в спину, многократной рвотой, учащенным кашицеобразным стулом обычного цвета.

Из генеалогического анамнеза известно, что у матери ребенка был диагностирован хронический гастрит, у бабушки по линии матери – хронический холецистит, хронический панкреатит, сахарный диабет 2-го типа.

Осмотр: масса – 26 кг, рост – 136 см, кожа бледная, чистая, сухая. Со стороны органов дыхания и кровообращения патологии не выявлено, за исключением умеренной тахикардии. Живот умеренно вздут в верхних отделах, болезненный в эпигастральной области, в зоне Шоффара, в точках Дежардена и Мейо-Робсона. Печень пальпируется у края реберной дуги, край безболезненный. Пальпация в области желчного пузыря слегка болезненная.

Данные обследования. Общий анализ крови: гемоглобин – 124 г/л, эритроциты $4,2 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель - 0,88, лейкоциты – $6,6 \times 10^9$ /л, палочко-ядерные нейтрофилы – 4%, сегментоядерные – 51%, лимфоциты – 36%, моноциты – 6%, эозинофилы – 3%, СОЭ – 12 мм/час.

Общий анализ мочи: цвет светло-желтый, прозрачность полная, pH – 6,0, плотность – 1021, белок – нет, сахар – нет, лейкоциты – 2-3 в поле зрения, эритроциты – нет, желчные пигменты – (-).

Биохимическое исследование крови: общий белок – 78 г/л, альбумин 52%, α_1 -глобулин – 5%, α_2 -глоб – 14%, β -глобулины – 13%, γ -глобулины – 16%, АлАТ – 50 ед/л (норма – до 40 ед/л), АсАТ – 60 ед/л (норма – до 40 ед/л), ще-

лочная фосфатаза - 150 ед/л (норма – до 140 ед/л), амилаза – 240 ед/л (норма – до 120 ед/л), билирубин – 16 мкмоль/л, прямой – 5 мкмоль/л.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: печень – не увеличена, контуры ровные, паренхима однородная, эхогенность обычная, сосудистая сеть не расширена, портальная вена не изменена; желчный пузырь – с перегибом в области шейки, толщина стенок до 2 мм (норма – до 2 мм), в области шейки обнаружено гиперэхогенное образование размером 8х10 мм, дающее акустическую тень; поджелудочная железа – паренхима эхонеоднородная с гиперэхогенными участками, головка – 22 мм (норма – до 18 мм), тело – 18 мм (норма – до 15 мм), хвост – 26 мм (норма – до 18 мм).

Задания: обоснуйте и поставьте окончательный диагноз.

Ситуационная задача №2.

Девочка 7 лет. Родилась от 3-й беременности (1-я и 2-я беременности - медаборт), протекавшей на фоне хронического пиелонефрита у матери, с угрозой прерывания в 22 и 27 недель, угрозой преждевременных родов в 36 недель. Околоплодные воды были окрашены меконием. Масса при рождении - 2580 г, рост - 46 см, окружность головы - 33 см. Оценка по шкале Апгар - 7 баллов. Диагностирована задержка внутриутробного развития, внутриутробная гипотрофия I ст. Состояние оценено как среднетяжелое, сосала вяло, срыгивала. Выписана из роддома на 7 сутки, с массой 2600 г. Наблюдалась в группе риска по перинатальному поражению ЦНС, внутриутробному инфицированию. Отец девочки страдает сахарным диабетом, младшая сестра - муковисцидозом. С рождения у девочки наблюдался обильный, водянистый стул до 15–20 раз в сутки, повышенный аппетит, плохая прибавка в массе тела, соленый вкус кожи (со слов матери). На первом году жизни перенесла диспепсию, дисбактериоз кишечника, гипотрофию I–II степени, рахит, крапивницу. В последующем - ОРВИ, обструктивный бронхит с коклюшеподобным кашлем, двустороннюю внебольничную полисегментарную пневмонию, анемию II ст. тяжести. На этом фоне периодически из ануса выделялись капли жира, отмечалось выпадение

прямой кишки, вздутие кишечника, кусочки непереваренной пищи в кале, урчание. Было проведено 2 курса лечения ферментами, наблюдалось некоторое улучшение после приема панкреатина. В возрасте 7 лет поступает на лечение в стационар по поводу тяжелой затяжной пневмонии. Обращает на себя внимание на увеличение размеров живота за счет гепатоспленомегалии. В копрограмме - нейтральный жир +++, неперевариваемая клетчатка ++. Выявлено нарушение толерантности к глюкозе, преддиабет. В бакпосеве кала патогенная флора не найдена. Хлориды пота: 1) 142 ммоль/л, 2) 117,5 ммоль/л, 3) 88,9 ммоль/л.

Показатели мочевины, креатинина, сахара, билирубина, калия, кальция, натрия крови, АСТ, АЛТ - в норме. Уровень фекальной эластазы 1 – 102 мкг/гр фекалий. На УЗИ: гепатомегалия, диффузные изменения печени, деформация желчного пузыря. Нейросонография без патологии.

Задания: обоснуйте и поставьте окончательный диагноз.

Ситуационная задача №3.

Мальчик, 12 лет, предъявляет жалобы на острые боли в животе, локализующиеся в правом подреберье, иррадиирующие в левую лопатку и поясничную область, тошноту и многократную рвоту съеденной пищей и желчью, неустойчивый стул. Боли в животе появились через полчаса после перекуса, состоящего из гамбургера, и кофе. Аналогичный приступ наблюдался 7 месяцев назад, был менее выражен и купировался в течение 7 дней после приема но-шпы и панкреатина. Из генеалогического анамнеза известно, что мать ребенка страдает желчнокаменной болезнью (проведена холецистэктомия), у отца – хронический гастрит, у бабушки по линии матери – хронический холецистит, сахарный диабет 2 типа.

Осмотр: ребенок повышенного питания, кожа с легким желтушным оттенком, склеры субиктеричные. Со стороны органов дыхания и кровообращения патологии не выявлено. При пальпации живота отмечается умеренное напряжение мышц и болезненность в области правого подреберья. Печень вы-

ступает из-под края реберной дуги на 2 см. Край печени мягкий, умеренно болезненный в зонах Шоффара и Губергрица-Скульского, точках Кера, Дежардена, Мейо-Робсона, левом реберно-позвоночном углу. Определяются положительные симптомы Мерфи, Ортнера, Мюсси-Георгиевского. Симптомов раздражения брюшины нет. Стул осветленный, рыхлый с жирным блеском.

Данные обследования. Анализ крови клинический: Нв – 130 г/л, Эр – $4,1 \times 10^{12}$ /л, Ц. п. – 0,95, Лейк – 10×10^9 /л, п/я – 7%, с/я – 62%, л – 24%, м – 4%, э – 2%, СОЭ – 15 мм/час.

Общий анализ мочи: цвет светло-желтый, прозрачность полная, pH – 6,5, плотность – 1025, белок – нет, сахар – нет, Лейк – 2-3 в п/зр, Эритроц. – нет, желчные пигменты – (+/-).

Биохимический анализ крови: общий белок – 75 г/л, альбумины – 55%, глобулины: α_1 – 3%, α_2 – 12%, β – 12%, γ – 18%, АлАТ – 50 ед/л (N – до 40), АсАТ – 60 ед/л (N – до 40), ЩФ – 160 ед/л (N – до 140), амилаза – 230 ед/л (N – до 120), общий билирубин – 27 мкмоль/л, прямой – 20 мкмоль/л.

УЗИ органов брюшной полости: печень – не увеличена, контуры ровные, паренхима однородная, эхогенность усилена, сосудистая сеть не расширена, портальная вена не изменена; желчный пузырь – обычной формы, + симптом «слоистости» стенок, толщина стенок до 4 мм (норма – до 2 мм), в области шейки обнаружен сладж гиперэхогенного характера, не дающий акустическую тень; поджелудочная железа – паренхима эхонеоднородная с множественными гиперэхогенными включениями, головка – 23 мм (N – до 18), тело – 17 мм (N – до 15), хвост – 21 мм (N – до 18). Вирсунгов проток расширен до 3 мм.

Копрограмма: нейтральный жир-(++), жирные кислоты-(++), неперева-
ренные мышечные волокна с поперечной исчерченностью-(+++), крахмал-(+++).

Задания: обоснуйте и поставьте окончательный диагноз.

Ситуационная задача №4.

Мальчик, 16 лет. В течение 3,5 лет у ребенка наблюдаются приступы болей в околопупочной области и области левого подреберья с иррадиацией в спину, реже – опоясывающего характера. Боли сопровождаются многократной рвотой. Приступы провоцируются обильной, особенно жирной пищей и употреблением алкоголя. Настоящий приступ развился в течение последних суток и характеризуется сильными болями в околопупочной области с иррадиацией в спину, многократной рвотой желчью, учащенным кашицеобразным стулом обычного цвета.

Из генеалогического анамнеза известно, что у матери ребенка был диагностирован хронический гастрит, у бабушки по линии матери – хронический холецистит, хронический панкреатит, сахарный диабет 2-го типа.

Осмотр: масса – 66 кг, рост – 176 см. Кожа бледная, чистая, сухая. Со стороны органов дыхания и кровообращения патологии не выявлено, за исключением умеренной тахикардии. Живот умеренно вздут в верхних отделах, болезненный в эпигастральной области, в зоне Шоффара, в точках Дежардена и Мейо-Робсона. Печень пальпируется у края реберной дуги, край безболезненный. Пальпация в области желчного пузыря слегка болезненная.

Анализ крови клинический: Нв – 124 г/л, эр – $4,2 \times 10^{12}/л$, ЦП – 0,88, лейкоц – $6,6 \times 10^9/л$, п/я – 4%, с/я – 51%, л – 36%, м – 6%, э – 3%, СОЭ – 12 мм/час.

Общий анализ мочи: цвет светло-желтый, прозрачность полная, pH – 6,0, относительная плотность – 1021, белок – нет, сахар – нет, лейкоц. – 2-3 в п/зр, эритроц. – нет, желчные пигменты – (-).

Биохимическое исследование крови: общий белок – 78 г/л, альбумины 52%, глобулины: α_1 – 5%, α_2 – 14%, β – 13%, γ – 16%, АЛАТ – 50 ед/л (N – до 40), АсАТ – 60 ед/л (N – до 40), ЩФ – 150 ед/л (N – до 140), амилаза – 240 ед/л (N – до 120), билирубин – 16 мкмоль/л, прямой – 5 мкмоль/л.

Диастаза мочи: 256 ед (норма 32-64 ед).

УЗИ органов брюшной полости: печень – не увеличена, контуры ровные, паренхима однородная, эхогенность обычная, сосудистая сеть не расширена, портальная вена не изменена; желчный пузырь – с перегибом в области шейки, толщина стенок до 2 мм (норма – до 2 мм), поджелудочная железа – паренхима эхонеоднородная с гиперэхогенными участками, головка – 24 мм (N – до 18), тело – 21 мм (N – до 15), хвост – 26 мм (N – до 18).

Задания: обоснуйте и поставьте окончательный диагноз.

Ситуационная задача №5.

Ребенок 1,5 лет, поступил в больницу с жалобами на отсутствие аппетита, прибавки веса, обильный стул.

Анамнез жизни: ребенок от III беременности, 3 родов (1-й ребенок умер от “кишечной инфекции”, 2-й – здоров). Настоящая беременность протекала с нефропатией. Роды срочные, масса при рождении 3500, длина 54 см. Вскармливание естественное до 4-х месяцев, далее – искусственное. Прикорм кашей с 5 месяцев. Рос и развивался соответственно возрасту. В возрасте 1 года вес 10 кг 500 г, рост 75 см. К этому времени хорошо ходил, самостоятельно пил из чашки.

Анамнез болезни: в 1 год 1 месяц ребенок перенес сальмонеллезную инфекцию, лечился в стационаре. Через 1 месяц после выписки из стационара вновь ухудшение состояния: разжижение стула, вялость. Бактериологическое обследование дало отрицательные результаты. С этого времени ребенок стал беспокойным, агрессивным, плаксивым, отказывался от еды, потерял в массе. Стул участился до 10-12 раз, стал обильным, жирным. Ребенок перестал ходить, сидеть.

При поступлении в стационар состояние тяжелое. Вес 9,5 кг, рост 80 см. Тургор тканей снижен. Кожные покровы бледные, сухие. Волосы сухие, тусклые. Умеренно выражена отечность на голених, передней брюшной стенке. Отмечаются рахитоподобные изменения костей, карпопедальный спазм. В легких пуэрильное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 120 уд. в 1

мин. Живот увеличен в размере, мягкий, при пальпации болезненный. Печень +2 см из-под реберного края. Стул 10 раз в сутки, обильный, зловонный, пенистый, с жирным блеском. Мочеиспускание не нарушено.

Данные обследования.

Анализ крови клинический: Hb – 102 г/л, эр – $3,6 \times 10^{12}$ /л, тромб.- $216,0 \times 10^9$ /л, лейкоц – $4,3 \times 10^9$ /л, п/я – 4%, с/я – 64%, э – 1%, л – 27%, м – 4%, СОЭ – 2 мм/час.

Общий анализ мочи: цвет светло-желтый, реакция – кислая, эпителий – единичный, лейкоц – 1-2 в поле зрения, эритроц. – нет.

Биохимический анализ крови: общий белок – 58 г/л, альбумины – 40%, глобулины: α_1 – 5%, α_2 – 10%, β – 20%, γ – 25%, мочевины – 3,7 ммоль/л, билирубин – 7,0 мкмоль/л, холестерин – 1,9 ммоль/л, калий – 3,5 ммоль/л, натрий – 140 ммоль/л, кальций ионизир. – 0,54 ммоль/л, фосфор – 0,93 ммоль/л, глюкоза 4,7 ммоль/л, ЩФ – 430 Ед/л (норма 50 – 400).

Копрограмма: форма кашицеобразная, цвет – желтый, слизь и кровь – отсутствуют, мышечные волокна – немного, нейтральные жиры – (++) , жирные кислоты – (+++), крахмал – (+++).

Пилокарпиновая проба: хлориды пота - 39 мэкв/л.

Рентгенография брюшной полости: в петлях тонкой и толстой кишки повышено содержание газов, отмечены уровни жидкости.

Анализ кала на дисбактериоз: общее количество кишечной палочки – 3×10^8 (норма 3×10^8 – 4×10^8), кокковая флора – 10% (норма до 25%), бифидобактерии – 10^2 (норма – более 10^7).

Липидограмма крови: общие липиды – 440 мг% (норма 450-700), фосфолипиды – 90 мг% (норма – 100-160), триглицериды – 108 мг% (норма 160 – 190).

Липидограмма кала: общие липиды – 1380 мг% (норма 790), моноглицериды – 173 (норма 0), диглицериды 53 мг% (норма 38).

УЗИ органов брюшной полости: печень – увеличена, зерниста, неоднородна; поджелудочная железа увеличена в хвосте, паренхима неоднородна. Желчный пузырь без особенностей.

Эзофагогастродуоденоскопия: слизистая оболочка пищевода розовая. Кардия смыкается. В желудке умеренное количество прозрачной слизи. Слизистая оболочка желудка бледно-розовая, складки несколько сглажены.

Привратник округлой формы, смыкается, проходим. Луковица средних размеров пустая. Слизистая двенадцатиперстной кишки бледно-розовая с единичными лимфангиоэктазиями на верхушках уплощенных складок в виде налета «манной крупы». Световой рефлекс повышен (симптом «солнечного зайчика»). Слизистая оболочка тощей кишки бледно-розовая с уплощенными складками. По гребням складок определяется поперечная исчерченность (симптом «пилы»). Взята биопсия.

Исследование кала на сывороточный белок: реакция положительная.

Углеводы в кале: 1,1 г% (норма 0,05 – 0,5).

Тест с д-ксилозой: через 30 минут – 1,2 ммоль/л, через 60 минут – 1,5 ммоль/л, через 120 минут – 1,3 ммоль/л.

Гистологическое исследование слизистой оболочки тощей кишки: атрофические изменения слизистой оболочки в виде полного исчезновения ворсин, увеличение глубины крипт, уменьшение числа бокаловидных клеток, лимфоплазмочитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки.

Задания: обоснуйте и поставьте окончательный диагноз.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ И СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ

Тестовые задания

- 1.** а, б, в
- 2.** б, в
- 3.** б, в, г
- 4.** а, в, д
- 5.** а, б, д,
- 6.** б
- 7.** а, б,
- 8.** а, б, г
- 9.** б, д, г,
- 10.** а, б, е, д,
- 11.** б, д
- 12.** а, г

Ситуационные задачи

Ситуационная задача №1.

Основной диагноз - желчекаменная болезнь; сопутствующий - хронический панкреатит, обострение.

Диагноз поставлен на основании анамнеза, объективных данных и инструментально-лабораторных данных.

Ситуационная задача №2.

Муковисцидоз, смешанная форма.

Диагноз поставлен на основании анамнеза, объективных данных и инструментально-лабораторных данных.

Ситуационная задача №3.

Основной диагноз - хронический холецистит, период обострения; сопутствующий - хронический панкреатит.

Диагноз поставлен на основании анамнеза, объективных данных и инструментально-лабораторных данных.

Ситуационная задача №4.

Хронический панкреатит, период обострения.

Диагноз поставлен на основании анамнеза, объективных данных и инструментально-лабораторных данных.

Ситуационная задача №5.

Целиакия, типичная форма.

Диагноз поставлен на основании анамнеза, объективных данных и инструментально-лабораторных данных.

РЕКОМЕНДОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная:

1. Болезни поджелудочной железы у детей / Под редакцией С.В. Бельмера, А.Ю. Разумовского, Е.А. Корниенко, В.Ф. Приворотского. - М.: ИД «Мед-практика-М», 2015. – 452 с.
2. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetic patients / M. Piciucci, G. Capurso, L. Archibugi [et al.] // Int. J. Endocrinol. – 2015. – dx.doi.org/10.1155/2015/595649.
3. Trang, T. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency in the 21st century / T. Trang, J. Chan, D.Y. Graham // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20. – P. 11467-11485.
4. Бабаян, М.Л. Тонкости диагностики недостаточности эндокринной функции поджелудочной железы у детей / М.Л. Бабаян, А.И. Хавкин // Consilium medicum. Педиатрия. – 2014. - № 1. – С. 61-63.

Дополнительная:

1. Тимошенко, Ю.В. Оценка экзокринной функции поджелудочной железы у детей с муковисцидозом в Республике Татарстан / Ю.В. Тимошенко, Н.В. Рылова // Казанский медицинский журнал. – 2013. - № 1. – С. 6-9.
2. Бабаян, М.Л. Нарушения экзокринной функции поджелудочной железы у детей / М.Л. Бабаян // РМЖ. – 2013. - № 2. – С. 76-78.
3. Хавкин, А.И. Относительная экзокринная недостаточность поджелудочной железы у детей / А.И. Хавкин // Вопросы современной педиатрии. – 2012. - № 3. – С. 108-111.
4. Экзокринная панкреатическая недостаточность при сахарном диабете 1-го типа у детей: новая проблема педиатрической гастроэнтерологии / А.А. Нижевич, Г.М. Якупова, О.А. Малиевский [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2013. - № 1. – С. 181-185.
5. Бекмурзаева, Г.Б. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у детей и подростков с нефротическим синдромом / Г.Б. Бекмурзаева, И.М. Османов, П.В. Шумилов // Педиатрия. – 2013. - № 6. – С. 20-24.
6. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.В. Охлобыстин [и др.] // РЖГГК. – 2017. - № 2. – С. 54-80.

**Экзокринная недостаточность
поджелудочной железы**

Учебное пособие

Нижевич Александр Альбертович
Малиевский Олег Артурович
Валиулина Альфия Ягуфаровна
Яковлева Людмила Викторовна
Файзуллина Резеда Мансафовна

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.
Подписано к печати 26.04.2017 г.
Отпечатано на цифровом оборудовании
с готового оригинал-макета,
представленного авторами.
Формат 60x84 ¹/₁₆. Усл.-печ. л. 2,96.
Тираж 30 экз. Заказ № 43

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3,
Тел.: (347) 272-86-31
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России