

А.И. Хавкин

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития РФ

## Относительная экзокринная недостаточность поджелудочной железы у детей

### Contacts:

Khavkin Anatolii Il'ich, PhD, professor, Head of the Department of Gastroenterology and Endoscopic diagnostic techniques of Moscow RI of Pediatrics and Pediatric Surgery

Address: 2, Taldomskaya Street, Moscow, RF, 125412, Tel.: (499) 487-46-81, e-mail: gastropedclin@gmail.com

Article received: 14.05.2012, Accepted for publication: 22.05.2012

*Болезни желудочно-кишечного тракта достаточно часто сопровождаются относительной недостаточностью внешнесекреторной функции поджелудочной железы, которая может не проявляться клинически, но требует включения ферментных препаратов в комплексную терапию. В статье описаны преимущества минимикросферического ферментного препарата панкреатин (Креон) при лечении различных форм относительной экзокринной недостаточности поджелудочной железы у детей.*

**Ключевые слова:** панкреатин, липаза, минимикросферы, дети, экзокринная недостаточность.

108

Поджелудочная железа является важнейшим экзокринным органом пищеварительной системы человека, обеспечивающим переваривание всех основных компонентов пищи: белков, жиров и углеводов. При поступлении пищи в двенадцатиперстную кишку поджелудочная железа выделяет сок, который представляет собой бесцветную жидкость щелочной реакции (рН = 7,8–8,4). Он содержит органические вещества (белки) и неорганические компоненты (бикарбонаты, электролиты, микроэлементы), а также слизь выводящих протоков. Ферментная часть секрета образуется в ацинарных клетках, а жидкая (водно-электролитная) — муцин и бикарбонаты — в эпителии протоков. Именно благодаря панкреатическим ферментам (липазам, амилазам и протеазам) происходит расщепление пищевых веществ и их всасывание в тонкой кишке.

Регуляция секреции сока поджелудочной железы — сложный процесс, в котором участвуют нейрогуморальные механизмы, причем важная роль отводится гуморальным факторам — гастроинтестинальным гормонам (секретин, холецистокинин-панкреозимин), активизирующимся под действием рилизинг-пептидов,

секретируемых в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки. Секретин усиливает продукцию жидкой части сока, а холецистокинин-панкреозимин стимулирует ферментативную активность поджелудочной железы. Инсулин, гастрин, бомбензин, соли желчных кислот, серотонин также усиливают секреторную активность последней. Выделение панкреатического сока тормозят глюкагон, кальцитонин, соматостатин и др. Большинство ферментов находятся в неактивной форме. Они активируются в двенадцатиперстной кишке под действием энтерокиназы, которая вырабатывается клетками слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки [1].

Снижение пищеварительной функции поджелудочной железы может наблюдаться при многих болезнях желудочно-кишечного тракта. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы может быть абсолютной и относительной. Абсолютная недостаточность обусловлена уменьшением объема функционирующей поджелудочной железы. К болезням, сопровождающимся абсолютной недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы относятся:

A.I. Havkin

Moscow SRI of Pediatrics and Children Surgery of Ministry of Health Care and Social Development of Russian Federation

## Relative exocrine insufficiency of pancreas in children

*Diseases of gastro-intestinal tract are often accompanied by relative insufficiency of pancreas exocrine function, which can be asymptomatic, but demands including enzymes in complex treatment. The authors describe advantages of the microspheric enzyme drug Pancreatin (Creon) in treatment of different forms of relative exocrine insufficiency of pancreas in children.*

**Key words:** pancreatin, lipase, microspheres, children, exocrine insufficiency.

1. Врожденные болезни:
  - агенезия и гипоплазия поджелудочной железы;
  - нарушение проходимости панкреатического протока;
  - кистозный фиброз поджелудочной железы;
  - синдром Швахмана–Даймонда;
  - синдром Йохансона–Близзарда;
  - синдром Шелдона–Рея (изолированный дефицит липазы);
  - селективная недостаточность трипсиногена;
  - наследственный рецидивирующий панкреатит.
2. Приобретенные болезни:
  - острый панкреатит;
  - хронический панкреатит.

Нередко у детей встречается относительная недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы. При ней сама поджелудочная железа не повреждена и ее функция не нарушена, однако в силу тех или иных причин ферменты не могут в полной мере оказывать свое действие.

Так, относительная недостаточность поджелудочной железы может наблюдаться при функциональных болезнях желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся моторными нарушениями (функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника и т.д.). При этом замедление моторики (например, гастро- или дуоденостаз) способствует нарушению смешивания ферментов с пищевым химусом, в то время как быстрый транзит кишечного содержимого способствует снижению концентрации ферментов в результате их разведения. Следует отметить, что моторные нарушения могут сопровождать и органическую патологию желудочно-кишечного тракта, в результате чего нередко к основному заболеванию присоединяется относительная панкреатическая недостаточность.

Частой причиной недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у детей является хронический дуоденит. Эта патология сопровождается повреждением слизистой оболочки тонкой кишки, что способствует нарушению секреции холецистокинина и секретина, которые вырабатываются в S и I клетках двенадцатиперстной кишки и регулируют образование сока поджелудочной железы. Нарушение секреции данных веществ выявляется также при атрофии слизистой оболочки тонкой кишки, которая наблюдается при целиакии. Известно, что при целиакии на фоне гиперрегенераторных процессов (атрофия при целиакии носит гиперрегенераторный характер) в слизистой оболочке тонкой кишки увеличивается продукция соматостатина, что тормозит функцию холецистокининовых и секретинных клеток [2].

Относительная недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы может наблюдаться при воспалительно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки, сопровождающихся желудочной гиперсекрецией. При чрезмерном закислении среды в кишечнике (рН ниже 5,5) ферменты поджелудочной железы инактивируются, что приводит к нарушению процессов переваривания и всасывания. Однако чаще всего это наблюдается при гастриноме

(синдром Золлингера–Эллисона). Гастринома — опухоль из гастрин-продуцирующих G клеток, локализуемая в поджелудочной железе, печени и др. органах. Повышение гастрина в крови приводит к желудочной гиперсекреции, что, в свою очередь, способствует язвобразованию в желудке и кишечнике, которые плохо поддаются лечению. Ситуация усугубляется присоединением панкреатической недостаточности в результате инактивации ферментов.

Болезни печени и билиарной системы также могут сопровождаться относительной недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы. Так, дисфункция билиарного тракта, билиарная обструкция, холестатические поражения печени могут сопровождаться дефицитом желчных кислот в тонкой кишке. Недостаточное поступление желчи в двенадцатиперстную кишку и/или нарушение ее состава способствуют нарушению процесса эмульгирования жиров пищи и, как следствие, нарушается активация липазы и затрудняется ее действие на гидролиз триглицеридов. Кроме того, при недостатке желчных кислот могут нарушаться процессы всасывания жирных кислот в тонкой кишке.

Известно, что в норме процесс деконъюгации желчных кислот происходит в дистальных отделах подвздошной и толстой кишки под влиянием бактериальной ферментации. Деконъюгированные желчные кислоты всасываются в кровь и поступают в печень и затем вновь поступают вместе с желчью в двенадцатиперстную кишку. Таким образом обеспечивается энтерогепатическая циркуляция желчных кислот. Нарушение данного процесса сопровождается нарушением активации липазы и может наблюдаться при патологии терминального отдела тонкой кишки (например, при хронических энтеритах, болезни Крона) [3, 4].

Практически все болезни желудочно-кишечного тракта сопровождаются дисбиотическими нарушениями. При этом часто наблюдается синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Известно, что токсины бактерий способствуют инактивации ферментов поджелудочной железы. Более того, при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке происходит преждевременная деконъюгация желчных кислот в верхних отделах тонкой кишки. Это способствует нарушению энтерогепатической циркуляции желчных кислот, что изменяет структуру желчной мицеллы, нарушает эмульгацию жиров пищи, а также их переваривание и всасывание [5].

Таким образом, относительная панкреатическая недостаточность может быть обусловлена:

- 1) повреждением слизистой оболочки тонкой кишки, что сопровождается нарушением секреции холецистокинина и секретина;
- 2) снижением интрадуоденального уровня рН ниже 5,5, что способствует инактивации ферментов;
- 3) моторными расстройствами желудочно-кишечного тракта, что сопровождается нарушением смешивания ферментов с пищевым химусом;
- 4) избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке, что способствует разрушению ферментов;

5) дефицитом желчи и энтерокиназы, сопровождающимся нарушением активации липазы и трипсиногена.

Надо отметить, что относительная экзокринная панкреатическая недостаточность обычно проявляется стерто или скрыто, без типичной симптоматики, обнаруживая себя лишь при лабораторном обследовании. Как правило, на первый план в данной ситуации выходит симптоматика основного заболевания.

Достаточно информативным методом в диагностике относительной недостаточности поджелудочной железы является 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 амилазы, в первую очередь, панкреатической, хотя в переваривании крахмала вносит свой вклад также амилаза слюны.

Более точным методом исследования, но более сложным и дорогостоящим является липидограмма кала. При этом содержание жиров в стуле оценивается наиболее информативным качественным (добавление к калу суданового красителя) и количественным методом. Он позволяет суммарно определить общее количество жира в фекалиях с учетом жира экзогенного (пищевого) происхождения. В норме с калом выделяется не более 10% жира, введенного с пищей. При болезнях поджелудочной железы его количество иногда увеличивается до 60% [1, 2].

С диагностической целью в сочетании с копрограммой и липидограммой кала в настоящее время рекомендуется определение уровня панкреатической эластазы 1 в стуле. Известно, что панкреатическая эластаза 1 в неизменном виде достигает дистальных отделов кишечника и определяется иммуноферментным методом с применением моноклональных антител. Нормой считаются значения эластазы 1 в кале выше 200 мкг/мл. Более низкие значения указывают на панкреатическую недостаточность. Важно, что на результаты теста не влияют ни характер питания пациента, ни прием препаратов панкреатических ферментов. Надо отметить, что при относительной недостаточности поджелудочной железы данный показатель, как правило, остается в норме [6].

Таким образом, самые различные болезни желудочно-кишечного тракта часто сопровождаются относительной недостаточностью внешнесекреторной функции поджелудочной железы, которая может не проявляться клинически, но требует включения ферментных препаратов в комплексную терапию данных болезней.

Благотворное действие лекарственных препаратов, содержащих активные панкреатические ферменты, выражается ускорением переваривания пищи в просвете двенадцатиперстной кишки и снижением внутрипросветного давления. В результате облегчается и ускоряется опорожнение желудка, снижается давление в протоках поджелудочной железы. Следует отметить, что для достижения желаемого эффекта

необходимо создание высокой концентрации ферментативного препарата в просвете двенадцатиперстной кишки. Размер частиц ферментативного препарата должен быть такого диаметра, чтобы эвакуироваться из желудка вместе с химусом. Известно, что таблетированные формы ферментов задерживаются в желудке и могут частично инактивироваться в кислой среде (особенно при избыточном синтезе хлористоводородной кислоты) и при недостаточной буферной функции секрета двенадцатиперстной кишки, а микросферы, менее 0,7 мм «проскальзывают» в нижние отделы ЖКТ. Кроме того, необходимо наличие кишечнорастворимой оболочки, которая растворяется именно в щелочной среде. Ферментативный препарат не должен содержать компонентов желчи, поскольку и при синдроме раздраженного кишечника и в случае дуоденальной гипертензии практически всегда имеется дуоденогастральный рефлюкс, при котором происходит травматизация слизистой оболочки желудка желчными кислотами. Всем вышеперечисленным требованиям отвечает препарат Креон®. Желатиновая капсула растворяется в течение 1–2 мин в желудке, при этом высвобождаются минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Минимикросферы имеют оптимальный размер от 0,7 до 1,3 мм.

В состав препарата входит высокоочищенный панкреатин, полученный из поджелудочной железы свиньи и состоящий из липазы, амилазы и протеаз.

Выпускается в дозировках:

- 10 000 Е: панкреатин — 150 мг, липаза — 10 000 Е, амилаза — 8 000 Е, протеаза — 600 Е;
- 20 000 Е: панкреатин — 300 мг, липаза — 25 000 Е, амилаза — 18 000 Е, протеаза — 1000 Е;
- 40 000 Е: панкреатин — 400 мг, липаза — 40 000 Е, амилаза — 25 000 Е, протеаза — 1600 Е.

Препарат удобен для использования в детской практике, поскольку возможны раскрытие капсулы и расчет индивидуальной дозы. Отсутствие желатиновой оболочки не влияет на эффективность препарата в связи с тем, что минимикросферы защищены от воздействия желудочного сока кишечнорастворимой оболочкой. Средняя суточная доза составляет 10 000 ЕД Ph Eur/10 кг массы тела и принимается во время еды. Детям в возрасте старше 1 года доза рассчитывается по липазе: 2000–6000 ЕД/кг/сут, при этом 500–1000 ЕД/кг — на основной прием пищи и 250–500 ЕД/кг — на дополнительный. Детям грудного возраста препарат назначают в дозе от 2500 до 5000 ЕД на 100–150 мл молока.

Лечебная доза подбирается индивидуально, а суточная зависит от тяжести экзокринной недостаточности поджелудочной железы. В педиатрической практике для облегчения приема препарата капсулу можно осторожно вскрыть и принять минимикросферы, не разжевывая, с небольшим количеством воды. Если смешивать минимикросферы с пищей, то их следует принимать немедленно после смешивания: в противном случае может произойти повреждение энтерорастворимой оболочки.

Адекватность проводимой терапии контролируется непрямыми методами, обычно копрограммой. При

необходимости доза панкреатических ферментов корректируется.

В ряде случаев при лечении относительной панкреатической недостаточности эффективными оказываются прокинетики. Так, при дуоденальной гипертензии функ-

ционального генеза эффективно назначение спазмолитиков. В основном предпочтение отдается миотропным спазмолитикам, которые, снижая тонус спазмированной мускулатуры кишечника, не оказывают влияния на нормальную перистальтику кишечника.

## REFERENCES

1. Korovina N.A., Zakharova I.N., Malova N.E. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2003; 2 (5).
2. Bel'mer S.V., Gasilina T.V. *Narushenie pishchevaritel'nykh funktsii podzheludochnoi zhelezy u detei. Uchebno-metodicheskoe posobie* [Disorder of Digestive Functions of Pancreas in Children. Guideline]. Moscow, 2006. 40 p.
3. Gschwantler M. et al. The pancreas as a site of granulomatous inflammation in Crohn's disease. *Gastroenterol.* 1995; 108: 1246–1249.
4. Lankisch P.G., Schidt I., Konig H. etc. *Gut*. 1998; 42: 551–554.
5. Belousova E.A., Zlatkina A.R. *Sindrom mal'absorbtsii (patofiziologiya, klinika, lechenie). Posobie dlya prakticheskikh vrachei* [Malabsorption Syndrome (Morbid Physiology, Clinical Picture, Treatment). Guideline for Physicians]. Moscow, 1998. 28 p.
6. Nissler K., Von Katte I., Huebner A. et al. Pancreatic Elastase 1 in Feces of Preterm and Term Infants. *J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2001; 33: 28–31.