



УДК 616.333-008.6:616.37-008.64-085-053.2

КРЮЧКО Т.О., НЕСІНА І.М., ТКАЧЕНКО О.Я., ПОДА О.А.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

ДО ПИТАННЯ КОРЕКЦІЇ ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ТА ОРГАНІЧНИМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Резюме. Стаття присвячена обґрунтуванню та оцінці ефективності включення мікротаблетованого ферментного препарату Ерміталь 10 000 в комплексну терапію дітей з функціональними та органічними гастроудоденальними захворюваннями. Наведено результати власних досліджень функціонального стану підшлункової залози у дітей з поєднаною патологією органів травлення. Отримані нами дані свідчать про ефективність і високий рівень безпеки та переносимості препарату Ерміталь 10 000 як замісної ферментної терапії при відносній панкреатичній недостатності у дітей.

Ключові слова: гастроудоденальні захворювання, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, діти, ферментні препарати.

Останніми роками патологія органів травлення домінує у структурі загальної захворюваності дітей і має неухильну тенденцію до зростання. Серед гастроентерологічних захворювань перше місце посідає патологія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що становить майже половину всіх нозологій, передусім за рахунок захворювань гастроудоденальної зони. Однак, незважаючи на значні успіхи в цій галузі, хронічні захворювання органів травлення є найбільш частою патологією, що зустрічається як у дорослих, так і в дітей. У структурі хвороб дитячого населення переважають хронічні запальні захворювання верхніх відділів органів травлення, що досить часто супроводжуються ураженням підшлункової залози. Саме тому з'ясування причин збільшення частоти цих захворювань, розшифровка патогенезу, вдосконалення методів діагностики та розробка принципів раціонального лікування є одними з пріоритетних наукових завдань гастроентерології [1, 2, 5].

Діагностика захворювань підшлункової залози у дітей викликає певні труднощі, тому що ураження підшлункової залози відрізняються поліетіологічністю. Однак, незважаючи на велику різноманітність причинних факторів, клінічна картина різних станів, пов'язаних з порушенням функціонування цього органу, багато в чому схожа [1, 6, 10, 11]. По-

рушення функції підшлункової залози не супроводжуються, як правило, запальною реакцією, однак мають певну клінічну симптоматику і визначаються терміном «панкреатична недостатність». Розрізняють первинну і вторинну панкреатичну недостатність. Первинна панкреатична недостатність розвивається при таких захворюваннях, як кістозний фіброз підшлункової залози, вроджене порушення прохідності панкреатичного протоку, синдром Швахмана — Даймонда, ізольований дефіцит ліпази, ізольована недостатність трипсину, спадковий рецидивуючий панкреатит [3, 4, 16]. У педіатричній практиці частіше зустрічається вторинна, або відносна, недостатність підшлункової залози, що провокується, як правило, прийомом незвичної їжі, її надмірною кількістю або тимчасовими розладами функціонування підшлункової залози [3, 5, 6]. Запальні, а також функціональні захворювання шлун-

Адреса для листування з авторами:
Крючко Тетяна Олександрівна
E-mail: drkryuchko@gmail.com

© Крючко Т.О., Несіна І.М., Ткаченко О.Я.,
Пода О.А., 2016

© «Здоров'я дитини», 2016
© Заславський О.Ю., 2016

ка та дванадцятипалої кишки, що супроводжуються порушенням моторно-евакуаторної функції шлунка, призводять до неадекватної постпрандіальної регуляції секреції підшлункової залози. Прискорення транзиту по кишечнику призводить до недостатнього контакту хімусу з ферментами підшлункової залози та жовчю, що погіршує травлення і всмоктування їжі й обумовлює виникнення вторинної панкреатичної недостатності. В цілому клінічна маніфестація екзокринної недостатності підшлункової залози залежить від ряду вторинних факторів, що включають особливості гастроінтестинальної моторики, шлункової, біліарної і тонкокишкової секреції, абсорбції, секреції гормонів та ін. [1, 6, 8, 13, 15]. Корекція вищевказаних порушень в ряді випадків може не тільки сприяти зменшенню проявів зовнішньосекреторної панкреатичної недостатності, а й профілакувати її рекурентність.

Основною метою замісної терапії панкреатичними ферментами є забезпечення достатньої активності ліпази в дванадцятипалій кишці. Відомо, що вплив соляної кислоти на панкреатичні ферменти призводить до руйнування 90 % їх кількості, тому шляхом подолання кислотного шлункового бар'єра стало створення ферментних препаратів четвертого покоління.

Метою нашого дослідження стала оцінка ефективності мікротаблетованого ферментного препарату Ерміталь 10 000 в корекції зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у дітей з функціональними та органічними захворюваннями гастродуоденальної зони.

Матеріал і методи

Під нашим спостереженням перебувало 49 дітей віком від 6 до 15 років, серед яких дівчаток було $59,2 \pm 4,8$ %, хлопчиків — $40,8 \pm 4,8$ %; переважали діти віком понад 9 років ($65,3 \pm 4,6$ %), які лікувались у педіатричному відділенні № 1 обласної дитячої клінічної лікарні м. Полтави з приводу загострення хронічної гастродуоденальної патології. Верифікація діагнозу проводилась на основі поглибленого клініко-лабораторного та інструментального обстеження хворих дітей згідно з наказом МОЗ України № 59 від 29.01.2013 р. «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення» [7].

Критеріями включення дітей в дослідження були: вік від 6 до 15 років, встановлений діагноз функціональної диспепсії, хронічного гастриту, хронічного гастродуоденіту, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, функціонального розладу жовчного міхура, дисфункції сфінктера Одді за панкреатичним і/або біліарним типом; підписана інформована згода батьків та дитини на участь у дослідженні.

Критерії виключення: гіперчутливість до ферментних препаратів в анамнезі, гостра патологія ШКТ, участь в інших дослідженнях.

Поряд зі стандартною терапією за протоколом всі діти для корекції екзокринної недостатності

підшлункової залози отримували ферментний мікротаблетований препарат Ерміталь 10 000, добову дозу якого розраховували за ліпазою (500 ОД ліпази на 1 кг маси тіла дитини). Препарат застосовувався на початку прийому їжі 3 рази на добу протягом 14 днів. Ефективність ферментотерапії вивчали на підставі оцінки вираженості основних клінічних симптомів порушення травлення (абдомінальний біль, зниження апетиту, метеоризм, порушення випорожнення, нудота, відрижка повітрям, відставання в масі тіла), результатів копрологічного дослідження, рівня альфа-амілази сироватки крові та сечі, рівня фекальної еластази-1, ультразвукового дослідження органів черевної порожнини.

Обробка числових даних здійснювалася загальноприйнятими в медичній статистиці математичними методами. Виразовували показники середніх величин (M), помилок середніх величин (m) досліджуваних показників. Статистичну вірогідність обчислювали, використовуючи t-критерій Стьюдента.

Результати

Всі діти були госпіталізовані в стаціонар з приводу загострення гастродуоденальної патології. Після проведення обстеження у пацієнтів було діагностовано патологію органів травного тракту: хронічний гастродуоденіт — у 19 (38,8 %) хворих, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба — 13 (26,5 %) дітей, функціональна диспепсія — 12 (24,5 %), хронічний гастрит — 9 (18,4 %), функціональні розлади жовчного міхура та сфінктера Одді — 28 (57,2 %), хронічний холецистит — у 3 (6,13 %) хворих. Серед скарг пацієнтів ми виділили характерні для екзокринної недостатності підшлункової залози: біль у лівому підребер'ї різної інтенсивності, що частіше виникав після їжі, нудоту, метеоризм, зниження апетиту, відрижку повітрям, нестійкі випорожнення з домішками неперетравлених залишків їжі (лієнтерея), зниження прибавки маси тіла (рис. 1). При об'єктивному дослідженні у більшості обстежених дітей пальпаторно виявлена болочість у точках проекції підшлункової залози (симптоми Мейо — Робсона, Кача, Керте).

Суттєвих змін з боку периферичної крові в обстежених дітей не виявлено. У 12,2 % пацієнтів з органічними запальними захворюваннями шлунка та дванадцятипалої кишки діагностовано дефіцитну анемію, у 18,4 % дітей визначалась еозинофілія. При біохімічному дослідженні крові майже у половини хворих (44,9 %) відзначалось незначне підвищення рівня амілази крові, тоді як вміст амілази сечі був у межах норми.

Для об'єктивізації ступеня недостатності кишкового травлення всім обстеженим дітям проводилось копрологічне дослідження. За даними копрограми, у 87,8 % хворих реєструвався хоча б один копрологічний синдром, у майже кожній третій дитині (28,6 %) мало місце поєднання двох або трьох (16,3 %) синдромів. При копроскопії нейтральний жир у невеликій кількості (++) або (+) виявлено у

61,2 % дітей, стеаторея 2-го типу — у кожній третій дитині, амілорея — у 75,5 %, неперетравлена клітковина — у 67,3 %, креаторея — у 14,3 %.

Інформативність змін при ультразвуковому дослідженні була невисокою, у 42,7 % спостережень виявлено збільшення розмірів підшлункової залози, у третини хворих — змінену структуру через підвищення ехогенності паренхіми та неоднорідність паренхіми за рахунок гіперехогенних лінійних або точкових включень — у 61,2 % дітей.

Поряд зі змінами у підшлунковій залозі при ультразвуковому дослідженні були виявлені ехографічні ознаки порушення колоїдного складу жовчі у вигляді ехогенної суспензії, що легко зміщується, — у 65,3 % обстежених пацієнтів; у третини хворих виявлено аномалію форми жовчного міхура у вигляді його деформації (перегину) і/або перетяжок. У кожного четвертого хворого визначалося ущільнення і незначне потовщення стінки жовчного міхура — від 2 до 3 мм. Ознаки помірної гепатомегалії були виявлені у 16,3 % пацієнтів, перибілярної інфільтрації — у 18,4 % дітей.

Всі хворі діти отримували протокольну базисну терапію і перебували під динамічним спостереженням протягом двох місяців. Корекція терапії основного захворювання проводилась з урахуванням зовнішньосекреторної функції підшлункової залози мікротаблетованим препаратом Ерміталь 10 000 виробництва компанії Nordmark АГ (Німеччина)

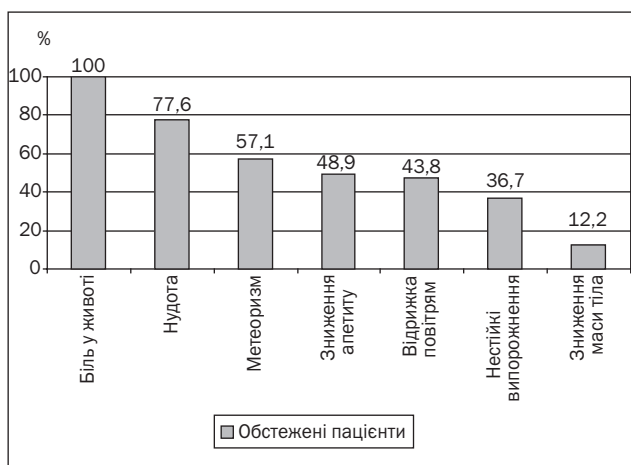


Рисунок 1. Клінічні прояви панкреатичної недостатності в обстежених хворих

Таблиця 1. Динаміка клінічних симптомів у процесі лікування препаратом Ерміталь 10 000

Симптоми	До лікування, %	7-ма доба, %	14-та доба, %
Абдомінально-больовий синдром	100	32,6 ± 7,0*	8,2 ± 3,0**
Нудота	77,6 ± 7,0	19,6 ± 6,0*	4,1 ± 3,0**
Метеоризм	57,1 ± 7,0	12,2 ± 6,0*	0
Зниження апетиту	48,9 ± 7,0	10,2 ± 5,0*	0
Відрижка повітрям	43,8 ± 7,0	26,5 ± 7,0	12,2 ± 3,0**
Нестійкі випорожнення	36,7 ± 7,0	18,4 ± 5,0	4,1 ± 2,0**

Примітки: * — вірогідність різниці порівняно з даними до лікування ($p < 0,05$); ** — вірогідність різниці порівняно з даними на 7-му добу лікування ($p < 0,05$).

з розрахунку 500 ОД/кг (за ліпазою) протягом 14 днів. Клінічні симптоми оцінювались щодня під час стаціонарного лікування. Після виписки — 1 раз на тиждень, показники копрологічного дослідження — на 7-му та 14-ту добу.

У результаті проведеного лікування в групі хворих відмічалась значна позитивна клініко-лабораторна динаміка захворювання. Через 7 та 14 днів лікування значно зменшилась частота виявлення та інтенсивність диспептичного і больового синдромів, покращилися лабораторні показники (табл. 1).

Вираженість абдомінального синдрому у дітей на фоні терапії зменшилась втриє вже на першому тижні лікування, а через 2 тижні періодичний біль турбував тільки 4 пацієнтів. Повна регресія диспептичних проявів досягнута у 85,7 % пацієнтів, у решти хворих інтенсивність їх суттєво зменшилась. Дослідження показали, що скарги на зниження апетиту та урчання в животі наприкінці лікування не відзначались жодним пацієнтом. Позитивна динаміка спостерігалась і щодо інших симптомів диспептичного синдрому: вірогідно знижувалась частота скарг на нудоту та відрижку повітрям. На період виписки зі стаціонару у 2 хворих дітей зберігались дискінетичні розлади кишечника ($p < 0,05$).

Включення до комплексної терапії ферментного препарату сприяло нормалізації копрологічних синдромів у більшості хворих дітей. У той же час необхідно зазначити, що зникнення стеатореї та амілореї спостерігалось у деяких хворих на другому та навіть третьому місяці після повторних курсів ферментотерапії.

Катамнестичне спостереження дітей свідчило про стійку ремісію гастродуоденальної патології, за винятком 6 пацієнтів, яким дотаційно були призначені курси замісної ферментної терапії по 14 днів протягом 2 місяців. У цих пацієнтів рівень фекальної еластази до лікування був знижений до $168,4 \pm 4,6$ мкг/г, що корелювало з вираженістю клінічних симптомів і наявністю коморбідної патології травного тракту.

Обговорення

Комплексний аналіз особливостей клінічних проявів гастродуоденальних захворювань і результатів інструментального обстеження хворих дітей виявив симптоми, що характеризують клінічну ге-

терогенність проявів зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у дитячому віці. В наукових колах досить давно обговорюється можливе тимчасове зниження екзокринної функції підшлункової залози при запальних захворюваннях органів верхнього відділу травного тракту, при холепатіях із порушенням надходження жовчі у дванадцятипалу кишку [1, 2, 6, 14]. Регрес симптомів ураження органів ШКТ залежить від правильної інтерпретації клінічної ситуації, своєчасного встановлення діагнозу, що, в свою чергу, сприяє раціональному вибору препаратів для медикаментозної корекції означених синдромів.

Зважаючи на те, що майже в половини обстежених дітей спостерігалось підвищення рівня альфамілази сироватки крові за відсутності змін даного ферменту в сечі, можна зробити припущення про наявність функціональних змін підшлункової залози у дітей з гастродуоденальною патологією. Поєднаний характер змін копрограми, виявлений у більшості хворих, дозволяє зробити висновок про комплексний механізм ураження ШКТ і коморбідність патологічного процесу [4, 6].

Ультразвукові характеристики змін підшлункової залози в обстежених дітей показали, що клінічні специфічні симптоми виявляються значно частіше та раніше, ніж виникають структурні зміни залози. І хоча, за даними деяких авторів, гіперехогенні включення в паренхімі підшлункової залози можуть вважатися варіантом нормального ехографічного зображення мікросудин, більшість науковців трактують такі зміни в комплексі з іншими сонографічними ознаками як відхилення від нормального ультрасонографічного зображення підшлункової залози [9].

Виявлення клініко-лабораторних маркерів відносної екзокринної недостатності підшлункової залози у хворих потребувало проведення адекватної корекції лікування. Успішна замісна терапія диктує необхідність оптимальної концентрації ферментів у просвіті дванадцятипалої кишки, що, в свою чергу, потребує резистентності ферментів до агресивного кислого середовища шлунка. Лікарські форми, не вкриті оболонкою, уразливі у кислому середовищі шлунка, можуть бути рекомендовані для лікування больового синдрому при хронічному панкреатиті, але не для тривалої замісної терапії екзокринної недостатності підшлункової залози [2, 3, 14]. Форми випуску панкреатину, що вкриті кишковорозчинною оболонкою, захищені від кислого середовища шлунка та розчиняються в кишечнику при рН 5,0–5,5. Однак такі лікарські форми вивільнюють активну речовину досить повільно, що може знижувати активність препарату в умовах мінливого рН. Цього недоліку позбавлені мікрогранули, вкриті кишковорозчинною оболонкою, причому чим менший розмір мають мікрогранули, тим швидше вивільнюється активна речовина з них [8, 13]. Численні дослідження показали високу ефективність мікрогранульованої та мікротаблетованої ферментної терапії

в лікуванні мальабсорбції, абдомінального болю, здуття та інших симптомів, пов'язаних із недостатністю зовнішньої секреції підшлункової залози [8, 11, 16]. Препарати з мікротаблетками та міні-мікросферами мають високий профіль безпеки, що дозволяє їх застосування з періоду новонародженості.

Висновки

Результати проведеного дослідження показали високу клінічну ефективність і безпечність мікротаблетованого препарату Ерміталь 10 000, для якого характерні фармакокінетичні та фармакодинамічні ефекти міні-мікросферичних ферментних препаратів четвертого покоління. Необхідно зазначити, що завдяки наявності ентеросолютабних оболонок мікротаблетки препарату не втрачають своєї активності в шлунку і рівномірно з їжею потрапляють у кишечник, забезпечуючи нормальне внутрішньопорожнинне травлення. Комплексна протокольна терапія функціональних і органічних гастродуоденальних захворювань дітей, що включає антисекреторні засоби, сприяє підвищенню активності ензимів, які входять до складу препарату.

Список літератури

1. Белоусов Ю.В. Панкреатит и панкреатопатия: классификационные характеристики, принципы диагностики и лечения у детей // *Здоровье ребенка*. — 2012. — № 8(43). — С. 129-133.
2. Белоусова О.Ю., Солодовниченко И.Г. Пангрол в коррекции панкреатической недостаточности у детей с функциональной диспепсией // *Сучасна гастроентерологія* — 2013. — № 6(74). — С. 48-52.
3. Гасилина Т.В. Болезни поджелудочной железы у детей. Первичная и вторичная экзокринная панкреатическая недостаточность / Т.В. Гасилина, С.В. Бельмер // *Лечащий врач*. — 2010. — № 6. — С. 6-10.
4. Губергерц Н.Б. Возможности лабораторной диагностики заболеваний поджелудочной железы // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2008. — № 7. — С. 93-101.
5. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Малова Н.Е. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы // *Міжнар. ендокринолог. журнал*. — 2009. — Т. 22, № 4.
6. Нагорная Н.В., Лимаренко М.П. Внешнесекреторная функция поджелудочной железы и методы ее оценки // *Здоровье ребенка*. — 2012. — № 8(43). — С. 76-81.
7. Наказ МОЗ України № 59 від 29.01.2013 р. «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення». — К., 2013. — С. 143-158.
8. Маев И.В., Зайцева Е.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Ферментные препараты как основа лечения хронического панкреатита с внешнесекреторной недостаточностью: возможности применения и выбор в практике гастроэнтеролога // *Consilium medicum. Прил. Гастроэнтерология*. — 2013. — № 1. — С. 14-17.
9. Пыков М.И. Детская ультразвуковая диагностика: Учебное пособие / Пыков М.И., Ватолин К.В. — М.: Видар-М, 2001. — 680 с.
10. Скрипник И.Н. Комплексные ферментные препараты в коррекции вторичной панкреатической недостаточности / Скрипник И.Н. [Электронный ресурс] // *Здоров'я України*. — 2015. Режим доступу: www.healthua.com
11. Siegmund E. The diagnostic validity of non-invasive pancreatic function tests—a meta-analysis / Siegmund E., Lohr J.M., Schuff-Werner P. // *Z. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 42, № 10. — P. 1117-1128.

12. Wali P.D. Comparison of fecal elastase-1 and pancreatic function testing in children / Wali P.D., Loveridge-Lenza B., He Z. et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2012. — Vol. 54, № 2. — P. 277-280.

13. Wolfson D. Making Sense of Digestive Enzymes / D. Wolfson, S. Olmstead, D. Meiss et al. // *Technical Summary Klair Labs: Pro-Thera, Inc.* — 2008. — 8 p.

14. Chauhan S. Pain management in chronic pancreatitis: A treatment algorithm / Chauhan S., Forsmark C.E. // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 24, № 3. — P. 323-335.

15. Fieker A. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: present and future / A. Fieker, J. Philpott, M. Armand // *Clinical and Experimental Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 4. — P. 55-73.

16. Leeds J.S., Oppong K., Sanders D.S. The role of fecal elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 8, № 7. — P. 405-415.

Отримано 18.03.16 ■

Крючко Т.А., Несина И.Н., Ткаченко О.Я., Пода О.А.
Высшее государственное учебное заведение Украины
«Украинская медицинская стоматологическая академия»,
г. Полтава, Украина

Kriuchko T.O., Nesina I.M., Tkachenko O.Ya., Poda O.A.
Higher State Educational Institution of Ukraine «Ukrainian
Medical Stomatological Academy», Poltava, Ukraine

К ВОПРОСУ КОРРЕКЦИИ ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ И ОРГАНИЧЕСКИМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ON THE ISSUE OF EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY CORRECTION IN CHILDREN WITH FUNCTIONAL AND ORGANIC GASTRODUODENAL DISEASES

Резюме. Статья посвящена обоснованию и оценке эффективности включения микроаблетированного ферментного препарата Эрмиталь 10 000 в комплексную терапию детей с функциональными и органическими гастроудоденальными заболеваниями. Приведены результаты собственных исследований функционального состояния поджелудочной железы у детей с сочетанной патологией органов пищеварения. Полученные нами данные свидетельствуют об эффективности, высокой безопасности и переносимости препарата Эрмиталь 10 000 в качестве заместительной ферментной терапии при относительной панкреатической недостаточности у детей.

Summary. This article deals with the substantiation and evaluation of the effectiveness of microtableted enzyme drug Ermital 10 000 inclusion in the combination treatment of children with functional and organic gastroduodenal diseases. The results of our own studies on the functional status of the pancreas in children with combined diseases of the digestive system are presented. The findings demonstrate the effectiveness and high level of safety and tolerability of Ermital 10 000 as enzyme replacement therapy in relative pancreatic insufficiency in children.

Key words: gastroduodenal diseases, exocrine pancreatic insufficiency, children, enzyme preparations.

Ключевые слова: гастроудоденальные заболевания, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, дети, ферментные препараты.