

©Н.В. Банадига, О.М. Дутчак, А.І. Банадига

**ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ
НА ТЛІ ПАТОЛОГІЇ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ***ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»*

ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ НА ТЛІ ПАТОЛОГІЇ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ. Обстежено дітей із патологією травної системи, яка супроводжувалася клінічними маркерами ураження підшлункової залози. Поглиблене обстеження із застосуванням провокаційного тесту із прозерином, визначення рівня окремих ферментів (амілази, еластази-1) та інтерлейкіну-6 у крові дозволило діагностувати донозологічні зміни екскреторної функції підшлункової залози. У 48,05 % обстежених діагностована відносна панкреатична недостатність, а у 51,95 % хворих – функціональні (транзиторні) порушення зовнішньо-секреторної функції підшлункової залози. З метою корекції відносної недостатності підшлункової залози застосовувалися препарати панкреатину та комплексний препарат біфіформ-комплекс.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ПАТОЛОГИИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ. Обследованы дети с патологией пищеварительной системы, у которых определялись клинические маркеры повреждения поджелудочной железы. Углубленное исследование с использованием провокационного теста с прозеринном, определением уровня отдельных ферментов (амилазы, эластазы-1) и интерлейкина-6 в крови позволило диагностировать донозологические изменения секреторной функции поджелудочной железы. Таким образом у 48,05% больных определена относительная панкреатическая недостаточность, а у 51,95% – функциональные нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Коррекция относительной недостаточности поджелудочной железы проводилась препаратами панкреатина и комплексного препарата бифиформ-комплекс.

FUNCTIONAL VIOLATIONS OF PANCREAS IN CHILDREN ON THE BACKGROUND OF PATHOLOGY OF THE DIGESTIVE SYSTEM. An inspection was conducted of children with pathology of the digestive system, which was accompanied with the clinical markers of defeat of pancreas. A deep inspection is with application of provocative test with prozerine, determination of level of separate enzymes (amylase, elastase-1) and interleukine-6 in blood allowed to diagnose the prenosological changes of external function of pancreas. In 48,05 % of inspected children relative pancreatitis insufficiency was diagnosed, and in 51,95 % patients – functional (transit) violations of external secretory function of pancreas. With the purpose of correction of relative insufficiency of pancreas preparations of pancreatinum and complex preparation of bifiform were used.

Ключові слова: підшлункова залоза, корекція, діти.

Ключевые слова: поджелудочная железа, коррекция, дети.

Key words: pancreas, correction, children.

ВСТУП. Достатня обізнаність практичних лікарів із проблемами захворювань гастродуоденальної та гепатобіліарної зон засвідчує високу реєстрацію випадків хронічної патології. Водночас, в котре поза увагою залишається частота, сутність порушень зовнішньосекреторної функції підшлункової залози у цих хворих [1,4,12,14]. А тому, вбачається актуальним пошук вдосконалених схем лікування захворювань верхніх відділів травної системи із врахуванням екскреторної активності підшлункової залози. Попри, вдосконалення існуючих Протоколів діагностики та лікування гастроентерологічних хвороб у дітей [8], вони залишаються побудованими на принципі терапії окремих нозологічних форм. Однак, кожний клініцист добре розуміє, що рідко спостерігається хронічний гастрит чи гастроуденіт без супутнього ураження інших органів травної системи (жовчного міхура та жовчних шляхів, кишечника, підшлункової залози). Проблемою, з позицій діагностики, залишається своєчасне виявлення дестабілізації зовнішньосекреторної функції підшлункової залози [3, 7, 11, 15]. Цьому є група пояснень (суб- та об'єктивних), однак на сучасному етапі особливої уваги набуває донозологічне виявлення порушень. Цю думку поділяють автори небагатьох наукових досліджень, присвячених проблемі ураження підшлункової залози у дітей [2,5, 6].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Проведено обстеження дітей шкільного віку із патологією гастродуоденальної та гепатобіліарної зон в умовах Тернопільської міської дитячої лікарні із залученням лабораторії лікувально-діагностичного центру Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського. Усім пацієнтам проводився повний клініко-лабораторно-інструментальний комплекс обстежень у відповідності до діючого Протоколу [8]. За результатами якого, був верифікований основний клінічний діагноз: хронічного гастроуденіту у 51,94 % (n=40) хворих, дискінезії жовчних шляхів у 38,96 % (n=30) та хронічного холециститу у 9,09 % (n=7) випадків. В структурі супутнього діагнозу переважала дискінезія жовчних шляхів (41,56 %), хронічний холецистит (10,39 %). Таким чином, у всіх пацієнтів було виявлено поєднану патологію органів травлення.

Спеціальні методи дослідження були націлені на ранню діагностику порушень зовнішньосекреторної функції підшлункової залози. Поряд із традиційними: визначення рівня амілази в крові та сечі [4]; застосовувались: провокаційні тести з прозерином [4], визначення рівня еластази-1 та інтерлейкіну-6 у крові методом імуноферментного аналізу [9,10].

Групу контролю склали 30 дітей віком від 6 до 18 років, в яких не виявлено хронічної гастроентерологіч-

ної та іншої соматичної патології, обтяженого харчового та сімейного анамнезів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Групу дослідження склали 77 дітей із патологією гастродуоденальної і гепатобіліарної зон, в яких були при огляді встановлені ознаки вторинного залучення до патологічного процесу підшлункової залози (ПЗ). При цьому керувались клінічними (болючість в точках Кача, Мейо-Робсона, Дежердена, зоні Шоффара) та параклінічними (підвищений рівень амілази крові та сечі, зміни при ультразвуковій діагностиці) маркерами ураження ПЗ. У віковому аспекті переважали пацієнти 10–15 (45,45 %) та старші 15 років (25,97 %); співвідношення хлопчиків (51,94 %) та дівчаток (48,06 %) практично рівномірне. При поступленні в стаціонар хворі пред'являли скарги, які у доповненні із клінічним дослідженням свідчили про значимість болювого (89,61 % випадків) та диспепсичного (85,71 %) синдромів. Попри суттєве переважання локалізації болювого синдрому у правому підребер'ї (n= 55 хворих, (71,42 %)) та епігастрії (n=31 (40,25 %)), у 27 дітей (35,06 %) спостерігався біль в лівому підребер'ї. Диспепсичний синдром об'єднував скарги на нудоту (38,89 %), метеоризм (23,37 %), відрижку (22,07 %), порушення частоти

та консистенції калу (24,57 %) за рахунок переважання закріпів (89,82 %). Детальний аналіз анамнезу захворювання виявив, що більшість пацієнтів (44,15 %, n=34) страждають хронічною патологією верхніх відділів травної системи понад 5 років. Висока тривалість захворювання в обстежених сприяє формуванню незворотніх органічних змін не лише з боку гастродуоденальної та гепатобіліарної зон, але й втягненню в патологічний процес суміжних органів – ПЗ.

Комплексне лабораторно-інструментальне обстеження з'ясувало окремі патологічні ознаки. Зокрема, у 20,27 % хворих діагностований підвищений рівень загального білірубіну ($35,49 \pm 3,36$ мкмоль/л, $P < 0,05$), у 32,86 % (n=23) – амілази крові ($37,69 \pm 4,25$ г/год.л) та у 58,33 % (n=35) випадків амілази сечі (табл. 1).

Інформативність змін ПЗ при ультразвуковому дослідженні виявилась низькою, так лише у 23,38 % (n=18) спостережень виявлені змінені розміри залози і лише у 4 пацієнтів – підвищена ехогенність паренхіми. Така розбіжність між частотою позитивних спеціальних точок та діагностованих при ультразвуковій діагностиці змін ПЗ дає можливість припустити, що клінічні специфічні симптоми виявляють значно частіше та раніше, а ніж виникають морфологічні зміни залози (табл. 2).

Таблиця 1. Параметри окремих досліджуваних показників у дітей до лікування

Показник одиниці виміру	До лікування (n=77)		Контроль (n=30)
Амілаза крові, г/(год.л)	n=47	21,44±1,10	21,39±1,08
	n=23	37,69±4,25*	
Амілаза сечі, г/(год.л)	n=25	92,07±7,24	84,89±8,90
	n=35	243,0±16,06*	
Еластаза – 1 крові, 10 ³ Од/л	n=56	136,75±6,65*	96,21±5,48
Інтерлейкін – 6 крові, нг/л	n=35	45,41±8,30 *	6,18±1,78

Примітка: * – $P < 0,05$ порівняно з контролем

Таблиця 2. Частота уражень підшлункової залози за даними пальпації та ультразвукового дослідження у обстежених

Болючість в проекції			Дані ультразвукового дослідження підшлункової залози		
Точка	Абс.	%	Ознака	Абс.	%
Мейо-Робсона	32	41,56	Збільшення розмірів	18	23,38
			Збільшення головки	11	14,29
Кача	51	66,23	Збільшення тіла	8	10,39
Дежердена	10	12,99	Збільшення хвоста	18	23,38
зона Шоффара	19	24,68	Зниження ехогенності	1	1,30
Губергріца	5	6,49	Підвищення ехогенності	3	3,90

Провокаційний тест із прозерином проводився натще серце за загально прийнятою методикою [4]. Результати обстеження виявили, що у хворих до проведення провокаційного тесту рівень амілази у сечі був підвищеним і становив ($159,88 \pm 18,45$) г/(год.л), через 60 хвилин реєструвалося істотне ($p < 0,05$) його зниження, котре тривало впродовж наступної години. Діагностоване зниження рівня амілази сечі у відповідь на стимуляцію прозерином свідчить про порушення механізмів активації синтезу ферментів ПЗ. Оцінка типів амілазних кривих виявила, що лише у 11,43 % (n=4) випадків був фізіологічний характер кривої із максимальним зростанням вмісту амілази в сечі через 1 годину після стимуляції та наступною нормалізацією

на 120 хвилині. Натомість викликає особливу стурбованість і той факт, що у 77,14 % випадків серед дітей встановлені патологічні типи (нисхідний, виснажений, IV, V, VI) прозеринного тесту [1,2] .

Узагальнюючи результати прозеринного провокаційного тесту із даними клінічних особливостей перебігу патології травної системи, можна припустити, що переважання патологічних типів амілазних кривих у дітей свідчить про наявне порушення зовнішньо-секреторної функції підшлункової залози (ЗСФПЗ) різного ступеня вже на донозологічному етапі. Однак залишається нез'ясованим генез виявлених порушень: функціонального чи органічного характеру, що і стало приводом до наступних поглиблених цілеспрямованих досліджень.

Наступним етапом вбачалось за доцільне визначити рівень ферменту ПЗ, що потребує активації кишковою ентерокиназою – еластази-1. Згідно чисельних публікацій [12,13], визначення рівня еластази-1 імуноферментним методом у калі служить критерієм глибини недостатності ПЗ. Нашу увагу привернуло вивчення рівня еластази-1 у крові, оскільки вона, на відміну від амілази, є стійким ферментом, активність якого в часі не міняється.

В ході дослідження було встановлено, що у хворих діагностований достовірний приріст еластази-1 крові (табл.1), яка сягала $(136,75 \pm 6,65) 10^3$ Од/л, що достовірно перевищувала показники контролю ($p < 0,05$). При ретельному аналізі вдалося з'ясувати, що у 30,3 % хворих рівень еластази-1 удвічі перевищував показники контролю та становив $(199,16 \pm 7,70) 10^3$ Од/л ($p < 0,001$), що можливо зумовлені латентним перебігом панкреатиту.

Однак зважаючи на те, що у цих пацієнтів не було типової клініки панкреатиту, рівень амілази у крові та сечі був істотно високим, але не більше у 1,5 рази (при панкреатиті у 5–10 разів), а також не виявлено специфічних ознак при ультразвуковій діагностиці хронічного панкреатиту. Необхідно відмітити вторинний характер змін ЗСФПЗ на фоні гастродуоденальної та гепатобіліарної патології. Це припущення співпадає із результатами провокаційного тесту, який виявив лише у 11,46 % фізіологічний тип амілазної кривої, та у 11,46 % хворих – висхідний (функціональні порушення). Однак залишається невирішеним питання про істинні причини порушень ЗСФПЗ, а тому існує потреба визначення маркерів запального процесу.

Результати окремих публікацій [10,11,15] звертають увагу на високу інформативність визначення концентрації сироваткових медіаторів запалення – інтерлейкінів (ІЛ), зокрема ІЛ-6 став предметом нашого дослідження.

Встановлено, що середній рівень ІЛ-6 у крові хворих становив $(45,41 \pm 8,30)$ нг/л ($p < 0,05$) та був достовірно високим, у порівнянні з контролем (табл.1). Водночас, звертало на себе увагу і те, що у 91,4 % пацієнтів рівень ІЛ-6 був ще вищим та становив $(49,20 \pm 8,80)$ нг/л. Отримані дані свідчать про те, що ІЛ-6 має високу діагностичну цінність як маркер запального процесу. Оскільки він індукує в наступному продукцію гострофазових білків запалення, то його підвищення у поєднанні із раніше діагностованими змінами секреторного апарату ПЗ у обстежених дітей може свідчити про виявлення донозологічних змін. При дослідженні взаємозв'язків між окремими показниками встановлено, що між активністю еластази-1 та рівнем ІЛ-6 ($r = 0,044$) нема кореляційної залежності. Останнє є свідченням того, що активність еластази-1 не є маркером запальних змін в ПЗ, а критерієм дестабілізації ЗСФПЗ.

Результати дослідження свідчать на користь того, що практично у 51,95 % обстежених діагностована недостатність ЗСФПЗ функціонального характеру, що обумовлена не лише запальними захворюваннями гастродуоденальної та гепатобіліарної зони, але й функціональними розладами, насамперед дискоординацією моторної функції даного відділу травної сис-

теми, що не супроводжувалася типовою клінікою панкреатиту.

Поглиблений аналіз типів амілазної кривої (за даними прозеринового тесту) та рівня еластази-1 у крові встановив, що у 48,05 %, обстежених діагностована відносна недостатність ЗСФПЗ. Остання доводилася патологічним типом амілазної кривої та достовірно збільшеним вмістом еластази-1 ($p < 0,05$) у крові на фоні достовірно високої рівня ІЛ-6, що не супроводжувалося клінікою панкреатиту. У решти пацієнтів (51,95 %) різноманітна відповідь на стимуляцію прозерином (гіпо- та гіперсекреторний тест) у поєднанні із нормальною активністю еластази-1 у крові свідчать про функціональні (транзиторні) порушення ЗСФПЗ на тлі патології гастродуоденальної та гепатобіліарної зони.

Пацієнти отримували терапію згідно положень Протоколу та відповідно до виявленої патології [8]. Водночас, проведений комплекс клінічного обстеження дав можливість діагностувати наявну недостатність ЗСФПЗ на тлі хронічної гастродуоденальної та гепатобіліарної патології. А тому надалі хворим ($n = 34$), у котрих діагностовані патологічні типи амілазних кривих, підвищений рівень сироваткової амілази, еластази-1, ІЛ-6, що відповідають відносній панкреатичній недостатності (48,05 %) застосовувалася вдосконалена схема лікування. Корекція базисної терапії основного захворювання проводилася із врахуванням стану порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ і передбачала: призначення препаратів панкреатину із розрахунку 500 ОД на кг маси тіла (по ліпазі) протягом 7 днів та комплексного препарату біфіформ-комплекс по 1 (дітям віком 6–10 років) – 2 таблетки (дітям віком 10–18 років) на добу, протягом 2 тижнів. Включення до комплексу терапії біфіформ – комплексу обумовлено групою факторів: висока частота закрепів у групі обстежених, вторинний кишковий дисбактеріоз, попереднє застосування курсу антигелікобактерної терапії. Вибір визначав і сам склад: поєднання пробіотиків (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*) та пребіотика (инуліну).

Ефект від застосованого модифікованого лікування оцінювався за динамікою болювого і диспепсичного синдромів, зменшення болючості в специфічних точках проєкції ПЗ, динамікою лабораторних показників крові (амілази, еластази-1, ІЛ-6) та сечі (амілази).

При аналізі болювого синдрому у хворих виявили, що на момент виписки із стаціонару зменшилась болючість в правому підребер'ї (від 82,35 % до 8,82 % випадків), в епігастрії (від 64,71 % до 11,76 % дітей, та в лівому підребер'ї (від 79,41 % до 5,88 % пацієнтів). Також відзначалося очищення язика на момент виписки, покращення апетиту, відсутність метеоризму і зникнення закрепів.

При проведенні повторного біохімічного аналізу крові встановлено нормалізацію рівня амілази крові, що становила $(21,04 \pm 1,4)$ г/(год·л), $p < 0,05$. Аналогічно показники рівня амілази сечі після лікування наближались до показників контролю і становили $(94,26 \pm 6,68)$ г/(год·л).

Визначення рівня еластази-1 у крові на момент виписки у дітей встановило її нормалізацію ($(91,62 \pm 3,84) 10^3$ Од/л, $p < 0,05$). Після проведеного

комплексу лікування досягнуто істотного зниження рівня інтерлейкіну-6 в сироватці крові у дітей ($113,80 \pm 2,42$) нг/л), однак він залишався підвищеним. Отримані дані свідчать про зменшення запального компоненту у дітей з патологією органів травлення, що може доповнювати уявлення про досягнення клінічної ремісії.

ВИСНОВКИ:

1. У пацієнтів на тлі гастродуоденальної та гепатобілярної патології встановлений в переважній більшості вторинний характер змін зовнішньосекреторної функції підшлункової залози. У 48,05 % випадків обстежених хворих діагностована відносна недостатність зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (патологічна амілазна крива, істотно високі показники еластази-1, інтерлейкіну-6).

2. Корекція базисної терапії основного захворювання проводилась із призначенням ферментних пре-

паратів на основі панкреатину (7 днів) та біфіформ-комплексу у віковій дозі (14 днів).

3. Проведення диференційованого лікування з врахуванням відносної недостатності зовнішньосекреторної функції підшлункової залози забезпечило нормалізацію вмісту амілолітичних ферментів в крові та сечі, супроводжувалося істотним зниженням рівня інтерлейкіну-6 в крові ($p < 0,05$), який водночас не сягнув значень контролю, що обумовлює необхідність реабілітаційних заходів на амбулаторному етапі.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Малосимптомний перебіг порушень зовнішньосекреторної функції підшлункової залози на фоні патології органів травлення вимагає розробки комплексу цілеспрямованої діагностики цих порушень, щоб запобігти формуванню тяжких уражень залози, в т.ч. – панкреатичної недостатності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Банадига Н. В. Особливості діагностики стану підшлункової залози в дітей із патологією гепатобілярної зони / Н. В. Банадига, О. М. Дутчак // Клінічна та експериментальна патологія. — 2006. — Т. V, № 3. — С. 9–11.

2. Белоусов Ю. В. Недостаточность органов пищеварения у детей: классификация, клиника, диагностика, принципы коррекции / Ю. В. Белоусов // Современная педиатрия. — 2005. — №4 (9). — С. 88–90.

3. Белоусов Ю. В. Гастроентерологія дитячого віку: підручник / Белоусов Ю. В. — К.: СГД Коляда О. П., 2007. — С. 237–260.

4. Бельмер С. В. Пищеварительная недостаточность поджелудочной железы у детей. Дифференцированный подход [Электронный ресурс] / С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина // Российский медицинский журнал. — 2007. — Т. 15, № 1. — Режим доступа к журналу: http://www.rmj.ru/articles_4395.htm

5. Квашнина Л. В. Особенности клиники, диагностики и лечения функциональной диспепсии в детском возрасте / Л. В. Квашнина, Т. Б. Игнатова, В. П. Родионов // Здоров'я України. — 2008. — № 4 (1). — С. 2.

6. Коровина Н. А. Применение ферментных препаратов при нарушениях пищеварения у детей [Электронный ресурс] / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова // Лечащий врач. — 2006. — № 1. — Режим доступа к журн.: <http://www.lvrach.ru/doctore/2006/01/4533309/>

7. Про впровадження Протоколів лікування дітей за

спеціальністю “Дитяча гастроентерологія” // Наказ МОЗ України № 483 від 26. 05. 2010 р.

8. Ранняя диагностика зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози за допомогою еластази-1 у хворих похилого віку / В. Г. Передерій, Н. І. Швець, О. Р. Белла [та ін.] // Пробл. старения и долголетия. — 2004. — Т 13, № 3. — С. 461–465.

9. Biological and clinical aspects of interleukin 6 / T. Hirano, A. Shizuo, T. Taga [et al.] // Immunology. — 1990. — № 11. — P. 443–449.

10. Chronic pancreatitis: diagnosis and management of complications / N I Church, S P Pereira, D Churchill S Cairns [et al.] // Gut. — 2007. — № 56. — P. 1189–1190.

11. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons / Ed. J. E. Dominguez-Munoz. — Oxford et al.: A Blackwell Publ. Co., 2005. — 535 p.

12. Elphick DA, Kapur K. Comparing the Urinary Pancreolauryl Ratio and Faecal Elastase-1 as Indicators of Pancreatic Insufficiency in Clinical Practice / Elphick DA, Kapur K // Pancreatology. — 2005. — № 5. — P. 196–200.

13. Evaluation of faecal pancreatic elastase-1 as a measure of pancreatic exocrine function in children with cystic fibrosis / A. Cade, M. Walters, McGinley [et al.] // Ped. Pulmonol. — 2000. — № 29. — P. 72–176.

14. Johnson C. D. Pancreatic disease: Basic science and clinical management / C. D. Johnson, C. W. Imrie. — London et al.: Springer, 2004. — 490 p.

Отримано 10.01.12 р.