

Н.В. Банадига

До питання гострого панкреатиту в дітей

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 1(93): 98-107; doi 10.15574/PP.2023.93.98

For citation: Banadyha NV. (2023). On the issue of acute pancreatitis in children. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(93): 98-107. doi: 10.15574/PP.2023.93.98.**Мета** — проаналізувати сучасні підходи до розуміння класифікації, етіопатогенезу, принципів діагностики панкреатиту в дітей.

Підшлункова залоза відіграє важливу роль у процесах адекватного травлення і засвоєння поживних речовин, оскільки забезпечує ферментацію білків, жирів і вуглеводів. Проблема панкреатиту в педіатрії турбує не лише вітчизняних спеціалістів, вона є вкрай важливою для вивчення медичною спільнотою у світі. Експерти європейського панкреатичного клубу акцентували увагу на тому, що протягом останніх 10–15 років рівень захворюваності на гострий панкреатит зріс та становить 3,6–13,3 випадку на 100 тис. дітей. Зважаючи на таку статистику, гострий панкреатит виходить із рубрики рідкісних захворювань, оскільки наближається до частоти в дорослих. Важливим є розуміння провідних етіологічних чинників панкреатиту в дитячому віці, оскільки вони не є ідентичними таким у дорослих пацієнтів. Однак етіологічні чинники в дітей не є однотипними за даними різних досліджень. До прикладу: за результатами дванадцятирічного спостереження в дітей США, домінуючими причинами були проблеми жовчних шляхів (36,2%) і вживання наркотиків (25,6%). Серед хворих дітей, які проживали в Індії, причинами здебільшого були травми (21%) і біліарна патологія. Одні з останніх даних, отриманих у дослідженні дітей США, структура етіологічних чинників представлена ідіопатичними (31%) і впливом медикаментів (23%). Аналіз клінічного перебігу першого епізоду панкреатиту в дітей показав, що вік, чоловіча стать, панкреонекроз та вищий індекс маси тіла пов'язані з формуванням рецидивного перебігу. Проте необхідно брати до уваги можливі анатомічні аномалії жовчних шляхів, гіперліпідемію та генетичні чинники. Сучасні гайдлайни та клінічні рекомендації щодо діагностики панкреатиту в дітей переважно співпадають і пропонують враховувати наявну клінічну симптоматику та її узгодженість із даними додаткових методів дослідження. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: підшлункова залоза, діти, панкреатит, етіологія, діагностика.**On the issue of acute pancreatitis in children****N.V. Banadyha**

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

Purpose — to analyze modern approaches to understanding classification, etiopathogenesis, principles of diagnosis of pancreatitis in children.

The pancreas has an important role in the processes of adequate digestion and assimilation of nutrients, as it ensures the fermentation of proteins, fats, and carbohydrates. The problem of pancreatitis in pediatrics worries not only domestic specialists, it is extremely important for study by the medical community in the world. Experts of the European Pancreatic Club focused on the fact that the incidence of acute pancreatitis has increased over the last 10–15 years and is 3.6–13.3 cases per 100,000 children. Taking into account such statistics, acute pancreatitis leaves the rubric of rare diseases, as it approaches the frequency in adults. It is important to understand the leading etiological factors of pancreatitis in childhood, as they are not identical to those in adult patients. However, the etiological factors in children are not of the same type according to the data of various studies. For example, according to the results of a twelve-year research in the USA, the dominant causes of pancreatitis in children were biliary tract problems (36.2%) and drug use (25.6%). Among sick children living in India, the causes were mostly injuries (21%) and biliary pathology. One of the latest data obtained in the study of children in the USA shows the structure of etiological factors: idiopathic (31%) and the influence of medications (23%). Analysis of the clinical course of the first episode of pancreatitis in children revealed that age, male gender, pancreatic necrosis and a higher body mass index were associated with the formation of a recurrent course. However, it is necessary to take into account possible anatomical anomalies of the biliary tract, hyperlipidemia and genetic factors. Modern guidelines and clinical recommendations for the diagnosis of pancreatitis in children mostly coincide and suggest taking into account the existing clinical symptoms and their consistency with the data of additional research methods.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: pancreas, children, pancreatitis, etiology, diagnosis.**Вступ**

Клінічний досвід та аналіз публікацій [1,7,21,22,30] вочевидь засвідчує підвищений інтерес до проблеми патології травної системи (органічної, функціональної) у дітей. Це й зрозуміло, оскільки вона дійсно є значно поширеною в дитячій популяції, суттєво впливає на якість життя, гармонійність розвитку дитини, часто виступає в ролі коморбідної патології, а тому визначає тактику ведення основного захворювання тощо. Однак існує і чимало невирішених питань стосовно окремих ланок етіопатогенезу, обсягу

та специфічності діагностичного алгоритму, ефективності терапії та інше. Попри суттєві наукові досягнення в дитячій гастроентерології, залишається предметне коло невирішених питань [6]. Тривожним видається недооцінювання ситуації з ураженням підшлункової залози (ПЗ) у дитячому віці. Водночас ПЗ викликає підвищений інтерес клініцистів з огляду на деякі моменти: екзокринна функція встановлюється після народження найпізніше, існує широкий спектр чинників (травми, інфекції, аліментарні, спадкові), спроможних дестабілізувати травну функцію ПЗ. Слід зазначити, що патологію

ПЗ діагностують здебільшого несвоєчасно, стан екзокринної функції не досліджують, що створює сприятливе підґрунтя до серйозних проблем у дорослих. Експерти європейського панкреатичного клубу у співпраці з угорськими дослідниками [20] акцентують увагу на тому, що протягом останніх 10–15 років рівень захворюваності на гострий панкреатит (ГП) зріс і становить 3,6–13,3 випадку на 100 тис. дітей. Зважаючи на таку статистику, ГП виходить із рубрики рідкісних захворювань, оскільки наближається до частоти в дорослих [15]. Водночас дослідники наголошують, що діагностика залишається несвоєчасною, а клінічні рекомендації щодо ведення таких хворих потребують динамічного оновлення, заснованого на доказах. Доречно пригадати, що специфічність клінічних симптомів та інформативність параклінічних досліджень є недостатніми, а тому для практичного лікаря неабияке значення має розуміння темпів становлення екзокринної функції ПЗ і те, які фактори можуть її порушити. Це допомагає запобігати патології та вчасно, цілеспрямовано її виявляти. У повсякденній діяльності лікар керується чинними нормативними документами та міжнародними рекомендаціями/консенсусами діагностики панкреатиту. З огляду на вітчизняну ситуацію з розробленням/оновленнями клінічних настанов необхідно використовувати напрацювання експертів світу. У нагоді стануть рекомендації Великої Британії [17], Американської академії педіатрії [16], Північно-Американської асоціації педіатричної гастроентерології, гепатології та харчування (NASPGHAN) [12], Європейського панкреатичного клубу [20] та інші [3,7,21].

Мета дослідження — проаналізувати сучасні підходи до розуміння класифікації, етіопатогенезу, принципів діагностики панкреатиту в дітей.

Підшлункова залоза відіграє важливу роль у процесах адекватного травлення і засвоєння поживних речовин, оскільки забезпечує ферментацію білків, жирів і вуглеводів. Вона має особливості формування в анте- і постнатальному періодах життя дитини. Зокрема, білки, пов'язані з панкреатичною ліпазою, наявні на 16-му тижні гестаційного віку, тоді як тригліцеридна ліпаза не виявляється в ПЗ внутрішньотрубно. У малюків можлива «фізіологічна» стеаторея в перші 3–6 місяців життя, оскільки вироблення ліпази ПЗ низьке (становить

5–10% від значень у дорослих). Аналогічно синтез амілази в дитини відсутній до 39-го тижня вагітності, а в постнатальному періоді функціонально активна кількість амілази з'являється на 2-му місяці життя [21]. Власне зростання синтезу ферментів ПЗ потребує стимулу, яким виступає їжа, що визначає в тому числі термін введення страв прикорму. Педіатрична практика володіє досвідом різних термінів введення прикорму (4,5 міс., 6 міс.), і останні рекомендації Американської академії педіатрії [16] та Всесвітньої організації алергії орієнтовані на вік дитини 4–6 місяців. Така позиція провідних медичних товариств має на меті сформувати харчову толерантність, а також сприяє збільшенню функціональної екзокринної активності ПЗ. Безумовно, дозрівання ферментів ПЗ в постнатальному періоді залежить від характеру харчування дитини протягом першого року життя. Однак відносна незрілість екзокринної функції ПЗ може зробити немовлят вразливими до ситуацій метаболічного або харчового стресу. Отже, функціональна активність ПЗ залежить від віку дитини, типу харчування (материнським молоком або молочними сумішами) у перші роки життя. Зокрема, встановлено, що в дуоденальному вмісті новонароджених дітей відсутня амілаза/ліпаза. Це є наслідком еволюційного пристосування дитини до позаутробного існування. Відсутність ферментів ПЗ у просвіті дванадцятипалої кишки свідчить про екзокринну недостатність [21,22], яка компенсується ферментами материнського молока. Завдяки достатньому вмісту амілази, ліпази в грудному молоці у малюка забезпечуються фізіологічні темпи процесів травлення та дозрівання зовнішньосекреторної функції ПЗ. За даними дослідження С.Р. Martin та співавт. [13], тип харчування (штучне або материнським молоком) та особливості антенатального періоду розвитку мають суттєве значення для функціонального стану ПЗ. Зокрема, у недоношених дітей, які перебували на штучному вигодовуванні, спостерігалися порушення всмоктування жирів впродовж 6 і більше тижнів від народження. Натомість у малюків аналогічного віку, що отримували материнське молоко, екзокринної дисфункції не було. Вочевидь, що саме для дітей перших місяців життя з огляду на функціональні особливості діяльності ПЗ важливим є грудне вигодовування, яке сприяє природним тем-

Таблиця 1

Критерії Ренсона для прогнозування тяжкості гострого панкреатиту

Показник	Критерій
0 год	
Вік	>55 років
Кількість лейкоцитів	> 16 000 клітин/мм ³
Рівень глюкози в крові	> 11,1 ммоль/л
Лактатдегідрогеназа	>350 Од/л
Аспартатамінотрансфераза	>250 Од/л
48 год	
Гематокрит	Падіння на $\geq 10\%$
Залишковий азот крові	Збільшення на $\geq 1,8$ ммоль/л
Кальцій сироватки	<2 ммоль/л
pO ₂	<60 мм рт. ст.
Дефіцит основ	>4 МО кв/л
Секвестрація рідини	>6000 мл

Примітка: наявність від 1 до 3 критеріїв означає легкий панкреатит.

пам дозрівання травної функції ПЗ і запобігає дефіциту поживних речовин в організмі.

Ураження ПЗ (запального, травматичного, аутоімунного, метаболічного генезу) [8,10,16,26,29] супроводжується порушенням її функцій (ендо-, екзокринної), саме екзокринна недостатність визначає тяжкість порушень травлення та процесів, які залежать від нього. Згідно з міжнародними положеннями, існують такі форми панкреатиту: гострий, хронічний, а в багатьох джерелах [7,11,18,25] йдеться про гострий рецидивний панкреатит. У переважній більшості випадків у дітей діагностують один епізод ГП, що завершується одужанням. Однак в окремих випадках спостерігають повторні епізоди ГП, що трактується як гострий рецидивний панкреатит. З огляду на останнє постає питання ймовірної трансформації процесу в хронічну форму, а також стосовно того, які фактори це визначають.

Привертає увагу досвід ведення ГП у дорослих, який протягом тривалого часу адаптували до застосування в педіатрії. Зокрема, для прогнозування тяжкості перебігу панкреатиту застосовують шкалу Ренсона [5,27]. Зазначається, що шкала може застосовуватися тільки за 48 год після виникнення перших симптомів панкреатиту (табл. 1). Водночас це питання обговорювали на Міжнародному конгресі у 1992 р., а далі запропонували першу класифікаційну систему Атланта з наступним переглядом у 2012 р. Відповідно до класифікації Атланта, визначають три ступені ГП: легкий, помірний і тяжкий. У разі *легкого ступеня* ГП немає проявів органної недостатності та місцевих або системних ускладнень. *Помірно тяжкий* ГП характеризується транзиторною органною не-

достатністю (<48 год) чи супроводжується місцевими або системними ускладненнями. При *тяжкому* ГП наявність органної недостатності (>48 год). Аналогічних напрацювань стосовно оцінки тяжкості ГП у дітей немає, і згадані критерії не були апробовані. Ключовою проблемою при цьому є відсутність наукових досліджень належного рівня якості, однак потреба в цьому є цілком очевидною, попри те, що в дитячому віці превалює легкий перебіг ГП.

Місцеві ускладнення включають гостре перипанкреатичне скупчення рідини, гострий панкреонекроз і псевдокісту ПЗ. До системних ускладнень належать органна недостатність, синдром системної запальної відповіді. Щоб запідозрити *синдром системної запальної відповіді* [27], *необхідна наявність більше 2 із таких критеріїв*: пульс >90 уд/хв.; дихання >20/хв або РаСО₂<32 мм рт. ст.; температура тіла >38°C або <36°C; кількість лейкоцитів >12000 або <4000 клітин/мм³ або >10% незрілих нейтрофілів. З огляду на педіатричну практику виразність тахікардії та тахіпное потрібно зіставляти з віковими нормами. *Органна недостатність* включає гострий респіраторний дистрес-синдром, шок і гостру ниркову недостатність.

Беручи до уваги те, що міжнародна класифікація передбачає існування такої форми, як гострий рецидивний панкреатит, слід обговорити його критерії. Під цим розуміють: наявність принаймні 2 окремих епізодів ГП, а також повне зникнення болю (інтервал без болю від 1 місяця між діагнозами ГП) або повна нормалізація рівнів сироваткових ферментів ПЗ (амілази та ліпази) до того, як буде діагностовано наступний епізод ГП, разом із повним зник-

ненням симптомів болю незалежно від певного інтервалу часу між епізодами ГП [14].

Проблема панкреатиту в педіатрії турбує не лише вітчизняних спеціалістів, вона є вкрай важливою для вивчення медичною спільнотою у світі. Зокрема, були створені робочі групи як у Європі, так і у світі. Передусім визначальним було створення консорціуму *International study Group of Pediatric Pancreatitis: In search for a cure (INSPPIRE)* для дослідження епідеміології, етіології, патогенезу, перебігу панкреатиту саме в дітей [7,15]. Адаже до того часу існувала практика адаптувати існуючі гайдлайни з панкреатиту в дорослих до педіатричної практики. Зокрема, експерти *INSPPIRE* не вважають за доцільне виділяти ступені тяжкості ГП (легкий, помірний або тяжкий). Окрім того, робоча група не вирізняє типи ГП (інтерстиціальний, набряковий панкреатит, некротичний панкреатит, інфікований панкреонекроз). Це можна пояснити оприлюдненими результатами дослідження особливостей перебігу ГП в педіатричній практиці. Зокрема, встановлено, що, на відміну від дорослих, у дітей значно менша тяжкість ГП ($p=0,018$), частота виникнення панкреонекрозу ($p=0,041$), синдрому системної запальної відповіді ($p=0,021$) [30]. Окрім того, вивчено вікові особливості, зокрема, ГП частіше зустрічається в дітей від 5 років, а от тяжкість перебігу не залежить від віку, в основному переважає легкий перебіг.

Важливим є розуміння провідних етіологічних чинників ГП у дитячому віці, оскільки вони не є ідентичними таким у дорослих пацієнтів. Викликає інтерес дослідження, виконане в Західному Китаї [30], яке вивчало поширеність, фактори ризику ГП у дітей. Зокрема, у період 2013–2019 рр. на стаціонарному лікуванні перебувало 130 пацієнтів. Колектив авторів зацентрував увагу на певних відмінностях ГП в дитячому віці. Зокрема, у 31,5% хворих причиною була патологія жовчного міхура, у 28,5% – ідіопатичний ГП. Окрім того, у 10% хворих встановлено зв'язок із гострою вірусною інфекцією, у 16,2% – із травмою, у 9,3% – із гіперліпідемією, у 4,6% – із медикаментозною терапією. З власного досвіду вважаю за доцільне зазначити, що в полі зору педіатра повинні бути гострі вірусні інфекції (епідемічний паротит, цитомегаловірус, Епштейн–Барр), на які діти частіше хворіють, на відміну від дорослих. Особливу увагу слід

приділити профілактиці травматизму, однією з частих причин травми ПЗ є падіння на кермо велосипеда.

Однак етіологічні чинники ГП у дитячому віці не є однотипними за даними різних досліджень. До прикладу: за результатами дванадцятирічного спостереження серед дітей США ($n=125$) [19], домінуючими причинами ГП були проблеми жовчних шляхів (36,2%) і вживання наркотиків (25,6%). У дітей, хворих на ГП, які проживали в Індії, причинами здебільшого були травми (21%) і біліарна патологія (10%) [22]. За одними з останніх даних, отриманих у дослідженні в США ($n=115$), структура етіологічних чинників представлена ідіопатичними (31%) і впливом медикаментів (23%) [25]. Зрозуміло, що етіологічні чинники ГП залежать не лише від місця проживання (визначає – харчові уподобання, поширеність інфекційних захворювань, рівень санітарної культури, рівень надання медичної допомоги тощо), але й від зміни досліджуваних медико-соціальних параметрів. Однак більшість дослідників відмічають суттєві відмінності причин ГП у дітей, на відміну від дорослих, у яких поширеним є алкогольний панкреатит, що і обумовлює часто ускладнений перебіг (панкреонекроз) і високий рівень летальності [27]. Низький рівень летальності при панкреатиті в дітей водночас пояснюється саме відсутністю зв'язку із вживанням алкоголю та легким перебігом. Зважаючи на сучасні «вподобання» молоді, не слід недооцінювати можливий вплив алкогольних і слабоалкогольних напоїв на ПЗ.

Аналіз клінічного перебігу першого епізоду ГП у дітей з'ясував, що вік, чоловіча стать, панкреонекроз і вищий індекс маси тіла були пов'язані з формуванням рецидивного перебігу. Проте слід брати до уваги можливі анатомічні аномалії жовчних шляхів, гіперліпідемію та генетичні фактори [2,8,9,25]. Водночас жіноча стать, гіпертригліцеридемія та первинний ГП із панкреонекрозом, тяжкість первинного ГП суттєво корелювали з частотою гострого рецидивного панкреатиту. Попри це зв'язок між рецидивами ГП і статтю потребує подальшого вивчення, оскільки ця позиція залишається предметом дискусії. Однак те, що захворювання жовчних шляхів, гіперліпідемія з більшою частотою зустрічаються саме в жінок, цілком можливий їхній вплив у формуванні подальших рецидивів ГП [7,27].

Таблиця 2

Перелік препаратів, що викликають медикаментозно-індукований гострий панкреатит

I а клас	I б клас	II клас	III клас	IV клас
α-метилдопа Азодисаліцилат Конопля Карбімазол Кодеїн Цитозин Арабінозид Еналаприл Фуросемід Ізоніазид Мезаламін Метронідазол Сульфаметоксазол Тетрациклін Вальпроева кислота	Пелфінавір Омепразол Премарин Тримето-примсульфа- фа-метазол		Ірбесартан Кеторолак Лізиноприл Металазон Міноциклін Напроксен Преднізон Преднізолон	Дифеноксилат Доксорубоміцин Етакринова кислота Фамцикловір 5-фторурацил Інтерлейкін-2 Кетопрофен Ловастатин Мефенамінова кислота Нітрофурантоїн Пеніцилін Рокситроміцин Стрихнін Такролімус Вінкристин

Примітки: препарати: **I а класу** — принаймні 1 звіт про випадок із позитивним повторним викликом, включаючи всі інші причини; **I б класу** — принаймні 1 звіт про випадок із повторним позитивним оскарженням, однак інші причини не були виключені; **II класу** — принаймні 4 випадки в літературі; **III класу** — принаймні 2 випадки в літературі, немає постійної затримки серед випадків, без повторного виклику; **IV класу** — звіт про 1 випадок, опублікований у медичній літературі, без повторного оскарження, препарати не входять до описаних раніше класів.

Звісно, питання щодо безпечності застосування медикаментів з огляду на ймовірне ураження ПЗ є складним і потребує ретельного вивчення. Медикаментозно-індукований панкреатит зустрічається доволі рідко ($\approx 5\%$), однак про нього не слід забувати [27,28]. Складність верифікувати цей вид панкреатиту полягає в тому, що симптоматика з'являється в дуже широкому діапазоні часу (від декількох днів/тижнів до декількох місяців). Однак, за даними звітів досліджень, виділяють класи препаратів, що мають різну частоту розвитку панкреатиту (табл. 2). При цьому і механізми виникнення будуть різними: пряма токсична дія (сульфаніламиди, діуретики), накопичення токсичного метаболіту (тетрациклін, пентамін, вальпроева кислота), внутрішньосудинний тромбоз (естрогени), ішемія (діуретики, азатіоприн) та інші.

Серед рідкісних причин ГП у дітей виділяють гіперкальціємію, біліарний сладж, мікролітіаз; анатомічні аномалії ПЗ (кільцеподібна, ампулярні дивертикули, інше); обструкцію жовчного міхура [3,6,11]; а також вплив тютюну [4], наркотичних засобів [28]; зв'язок із васкулітами (системний червоний вовчак, вузликовий периартеріт); з інфекційними збудниками [27]. Окрім вищезгаданих вірусів, ідеться про роль мікоплазми, сальмонели, лептоспор, леґіонел, грибів, окремих паразитів (аскариди, токсоплазми, криптоспоридії), а також ВІЛ/СНІДу.

Викликають особливу зацікавленість результати досліджень щодо ролі генетичної компоненти в значній частині випадків гострого рецидивного та хронічного панкреатиту в дитинстві [1,2,9]. Попри те, що реалізація генетичних

передумов у випадку ГП, включаючи перший напад, недостатньо вивчена, є інформація, що має цінне клінічне значення. Встановлено, що обтяжений сімейний анамнез панкреатиту пов'язаний з раннім початком захворювання [1]. Серед визначальних факторів рецидивів ГП експерти [27] відмічають саме генетичні. Йдеться про окремі мутації генів (PRSS, SPINK₁, CFTR, CTSC₁₃), які визначають рецидиви ГП та високу трансформацію у хронічний панкреатит (табл. 3). Викликає підвищений інтерес практика у світі щодо ГП у молодих людей (до 35 років) або з сімейним обтяженим анамнезом. Цим пацієнтам проводять генетичне тестування з метою підтвердити спадковий панкреатит. Така діагностика дає змогу застосувати персоналізований підхід у веденні пацієнта. На жаль, у сучасних умовах ми не маємо таких можливостей, однак у цьому майбутнє.

Отже, спектр етіологічних факторів ГП в дитячому віці є достатньо представницьким, що утруднює ідентифікацію в кожному конкретному випадку, при цьому вбачається перевага саме масштабних досліджень і тривалого катамнестичного спостереження. Необхідність такого аналізу обумовлена існуючими відмінностями причинних факторів у дорослих та дітей, що може стати підґрунтям до формування профілактичної програми.

На сучасному етапі узгоджені діагностичні критерії панкреатиту (табл. 4), які передбачають наявність провідного клінічного синдрому (больового), а також результати визначення активності ферментів у крові і візуалізації ПЗ. Слід зауважити, що патологія ПЗ може ви-

Таблиця 3

Чинники ризику хронічного або гострого рецидивного панкреатиту в дітей

Чинник	Частота (%)	Країна, у якій виконані дослідження
Генетичний		
Будь-яка мутація	61	США, Канада, Ізраїль
	39	Японія
PRSS	33	США, Канада, Ізраїль
	15	Японія
SPINK ₁	20	США, Канада, Ізраїль
	18	Японія
CFTR	28	США, Канада, Ізраїль
CTRC	7	США, Канада, Ізраїль
	2	Японія
CPA ₁	2–4	Японія
	1–3	Європа
Обструктивний біліарний		
Будь-який обструктивний фактор	33	США, Канада, Ізраїль
Токсико-метаболический		
Будь-який токсико-метаболический фактор	21	США, Канада, Ізраїль
Гіперліпідемія	6	США, Канада, Ізраїль
Ліки (метронідазол, меркаптопурин, ізоніазид)	12	США, Канада, Ізраїль
Інші токсико-метаболическі фактори	9	США, Канада, Ізраїль
Аутоімунні	14	США, Канада, Ізраїль

Таблиця 4

Діагностичні критерії панкреатиту в дитячому віці

Форма	Клінічне визначення
Гострий панкреатит	Діагностують за наявності двох із таких критеріїв: – біль у животі, що локалізується особливо в епігастральній ділянці, з гострим початком; – активність амілази і/або ліпази в сироватці крові, що найменше в 3 рази перевищує верхню межу норми; – результати візуалізації, характерні або сумісні з ГП (за допомогою ультразвукової діагностики, комп'ютерної томографії з контрастуванням, магнітно-резонансної томографії)
Гострий рецидивний панкреатит	Діагностують за наявності принаймні двох епізодів ГП, а також за: – повного зникнення болю (інтервал без болю більше 1 місяця між епізодами ГП) або – повної нормалізації рівня ферментів (амілази, ліпази) у сироватці крові до діагностування наступного епізоду ГП разом із повним зникненням больових симптомів, незалежно від певного інтервалу часу між епізодами ГП
Хронічний панкреатит	Діагностують за наявності принаймні одного з таких трьох критеріїв: – біль у животі, що відповідає походженням ПЗ, і результати візуалізації вказують на хронічне ураження ПЗ; – докази зовнішньосекреторної недостатності ПЗ і відповідні результати візуалізації ПЗ; – докази ендокринної недостатності ПЗ і відповідні результати візуалізації ПЗ; або хірургічний зразок, або результати біопсії ПЗ, що показує гістопатологічні ознаки, сумісні з хронічним панкреатитом

никати в будь-якому віці, а це визначає спроможність або неспроможність дитини описати власні відчуття. Саме тому так важлива цілеспрямованість лікаря в уточненні скарг, даних анамнезу та об'єктивного обстеження. Початок захворювання гострий, маніфестує сильним болем у животі, з локалізацією в епігастрії та лівому підбер'ї (за біліарного походження може турбувати біль у правому підбер'ї), постійного характеру. Больовий синдром при ГП відзначається певними особливостями залежно від етіології. У разі панкреатиту, що виникає на тлі жовчнокам'яної хвороби, біль ви-

никає і наростає швидко, досягаючи максимальної інтенсивності за 10–20 хв і локалізується в правому підбер'ї. Натомість у разі метаболічних або спадкових варіантів ГП біль не має чіткої локалізації, мало інтенсивний. Біль може утримуватися від кількох годин до діб і бути частково полегшений. Діти відмічали посилення болю під час рухів і деяке полегшення в положенні лежачи (поза ембріона). Слід зазначити, що в дитячому віці рідко буває оперізуючий характер болю. Окрім того, інтенсивність болю не корелює з тяжкістю ГП. Важливими супроводжуваними симптомами є

блювання і нудота, які наявні в більшості хворих (до 70–80% випадків); при цьому блювання не приносить полегшення, може спричинити зневоднення, порушення електролітного балансу, виникнення метаболічного алкалозу. Згадана вище симптоматика обумовлює суттєве зниження апетиту в дитини (до анорексії), а інтенсивність нудоти/блювання може зростати навіть на запах їжі.

Відповідні дані ураження ПЗ, за даними візуалізації, представлені змінами протоки (неправильний контур головної панкреатичної протоки або її корінців; внутрішньопротокові дефекти наповнення; конкременти, звуження або розширення та зміни паренхіми (генералізоване або локальне розширення, неправильний контур), порожнини, кальцинати, неоднорідна ехоструктура.

Функціональний стан ПЗ оцінюють методом визначення фекальної еластази-1 (екзокринна функція), глюкози натще серце ($\geq 7,0$ ммоль/л) або за 2 год після навантаження глюкозою ($\geq 11,1$ ммоль/л) (ендокринна функція).

Отже, діагноз панкреатиту ґрунтується на зіставленні клінічних симптомів і результатів додаткових методів дослідження. Суттєві труднощі діагностики ГП існують у немовлят, що акцентує увагу лікаря на диференціації клінічної картини та результатів параклінічних методів дослідження. Принагідно слід зауважити, що виникнення або загострення запального процесу в ПЗ зумовлює порушення функцій залози. Першочергово оцінюють вміст сироваткових амілази і ліпази, які зазвичай підвищуються на ранній стадії ГП; та можливе визначення вмісту трипсиногену в сечі. Щодо їхньої діагностичної цінності, то при ГП ліпаза підвищується в сироватці крові в перші 6 год від моменту появи клінічних симптомів. Надалі її рівень прогресуюче зростає протягом 24–30 год та утримується підвищеною тривало (більше 1 тижня) [5,6,27]. Цінні дані щодо інформативності та специфічності лабораторних маркерів ураження ПЗ містить Кокранівський огляд, що узагальнює 10 досліджень (охоплює 5056 пацієнтів, які звернулися до відділення невідкладної допомоги з гострим болем у животі) [23]. Встановлено чутливість і специфічність визначення активності ферментів ПЗ для діагностики ГП. Зокрема: чутливість на момент госпіталізації — 72% для амілази сироватки крові (95% ДІ: 59–82) і 79% для сироваткової ліпази (95% ДІ: 54–92), виходячи з прийнятого

діагностичного порогу (>3 рази вище за верхню межу норми). Специфічність на момент госпіталізації — 93% для амілази (95% ДІ: 66–99) і 89% для ліпази (95% ДІ: 46–99), виходячи з прийнятого діагностичного порогу для ГП (>3 рази вище за верхню межу норми). Визначення трипсиногену-2 у сечі (порогове значення — 50 нг/мл) має подібну чутливість — 72% (95% ДІ: 0,56–0,84) та специфічність — 90% (95% ДІ: 0,85–0,93). Визначення рівня ліпази в сироватці має достатню чутливість (87–100%) і специфічність (95–100%) при ГП. Зважаючи на тривалу високу активність ліпази, її залежність від етіологічного чинника панкреатиту, визначають деякі переваги в діагностичному алгоритмі, на відміну від амілази. Остання за результатами визначення в крові вміщує ферменти не лише ПЗ, але й ізомер, який синтезується слинними залозами. Переваги ліпази, як лабораторного маркера ГП ще й у тому, що підвищений її рівень спостерігається до 2 тижнів з моменту появи перших симптомів [23]. Натомість високий вміст амілази утримується до 5 діб. Динамічне зростання сироваткової амілази більш виразне, аніж ліпази; водночас може швидко знижуватися до норми вже в першу добу появи клінічних симптомів. Однак навіть за типової клінічної картини ГП рівень амілази/ліпази може бути фізіологічним приблизно у 25% пацієнтів. У практичній діяльності лікар нерідко зустрічається з випадками ГП, який супроводжується нормальними рівнями амілази/ліпази [5,6], і тут працює правило: «ми не лікуємо аналізи — ми лікуємо хвору дитину». Тобто слід зіставити клінічну симптоматику в дитини та результати додаткових методів дослідження, у т.ч. інструментальних. Проте нерідко визначаються високі рівні амілази/ліпази крові, а типової симптоматики ГП немає. Поглиблений аналіз відповідності клінічної симптоматики у хворих даним істотної гіперферментемії з'ясував, що приблизно у чверті людей з ГП не вдається його діагностувати за допомогою згаданих тестів (сироваткові амілаза, ліпаза, трипсиноген-2 сечі), а в 1 із 10 пацієнтів без ГП за допомогою цих тестів панкреатит може бути помилково діагностованим [23]. Дійсно, у клініці такі ситуації зустрічаються, тому слід брати до уваги, що значна кількість хірургічної патології (гострий апендицит, кишкова непрохідність, холецистит, загострення виразкової хвороби), ниркова недостатність, захворювання слинних залоз су-

проводжуються високим рівнем амілази; підвищення сироваткової ліпази можливе водночас при великій кількості ургентних хірургічних ситуацій (перфоративна або пенетруюча пептична виразка, апендицит, холецистит, непрохідність або перфорація кишечника), патології травної системи (запальні захворювання кишечника, печінки; целиакія), нирковій недостатності, цукровому діабеті, опіковій хворобі, онкологічній патології, у т.ч. ПЗ, вірусному гепатиті С, інфікуванні вірусом імунодефіциту людини; після проведення ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії та інші [27]. Очевидними є труднощі у верифікації результатів визначення рівнів окремих ферментів ПЗ у сироватці крові, а тому вкотре слід наголосити на ретельному клінічному дослідженні пацієнта.

Повертаючись до цінності інших лабораторних тестів, слід зауважити, що додаткову інформацію має загальний аналіз крові: лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво. Показники периферичної крові не містять специфічної інформації для ураження ПЗ, але допомагають лікареві не упустити синдром системної запальної відповіді (лейкоцити — $>12 \times 10^9/\text{л}$ або $<4 \times 10^9/\text{л}$) та запідозрити тяжкий/несприятливий перебіг (гематокрит — $>44\%$). Підвищення гематокриту свідчить про зневоднення та є сигналом тривоги щодо ймовірного ризику некротизуючого панкреатиту. Наступним маркером тяжкості ГП є С-реактивний білок, його суттєве підвищення свідчить на користь тяжкого ускладненого перебігу, але не є визначальним. Додатковим маркером тяжкості перебігу деякі дослідники вважають рівень прокальцитоніну крові, однак і ця позиція викликає дискусію. Наступними додатковими маркерами тяжкості ГП розглядають рівень креатиніну (<2 мг/дл) і сечовини ($>7,14$ ммоль/л), що підтверджують наявну дегідратацію/гіповолемію; відстеження їхніх значень у динаміці допомагає комплексно оцінити тяжкість патології [27]. Комплекс лабораторних досліджень може бути розширений з огляду на прогнозований етіологічний чинник. До прикладу, навіть у дорослих високий рівень тригліцеридів ($>11,3$ ммоль/л) рідко є причиною ГП (1–4%), однак виявлення каменів у жовчному міхурі обумовлює потребу цього визначення. Аналогічно підвищені рівні печінкових трансаміназ вказують на біліарний панкреатит.

Стосовно інструментальних методів дослідження, то першочергово усім пацієнтам із пі-

дозрою на ГП проводять ультразвукову діагностику черевної порожнини (скринінгове дослідження). Нерідко в ході спостереження за пацієнтом не вдається з'ясувати етіологію панкреатиту. У разі ізольованого епізоду ідіопатичного ГП у дорослих проводять ендоскопічну ультразвукову діагностику. Вона спроможна виявити мікролітіаз у жовчному міхурі або жовчній протоці, оцінити наявність аномалій протоки ПЗ, невеликих пухлин. У доступній медичній літературі вдалося віднайти обмежені дані про застосування цього методу в педіатрії, які більшою мірою є на етапі розроблення показань до його використання [21]. Зокрема, йдеться про те, що ендоскопічне тестування функції ПЗ, що є одним із небагатьох методів прямої діагностики екзокринної недостатності, перебуває на стадії вивчення. Фахівці комітету з ПЗ Північноамериканського товариства педіатричної гастроентерології, гепатології та харчування [12] визначають переваги, показання та обмеження до ендоскопічної ультразвукової діагностики ПЗ, при цьому зазначають, що є чимало положень, які залишаються на етапі порівняльного аналізу. Вбачається доцільним застосування цього дослідження в дітей з гострим рецидивним панкреатитом або в разі, коли питання торкається хронічного панкреатиту. Однак чітко окреслених положень у протоколах стосовно педіатричної практики немає. А от визначення активності фекальної еластази-1 є доступним у клінічній практиці маркером та дає підстави верифікувати ступінь тяжкості екзокринної недостатності [6,10,24].

Торкаючись питання методів візуалізації ПЗ у дитячому віці, що також відносяться до критеріїв ГП (табл. 4), не можливо обминути їхню діагностичну цінність. Комп'ютерна томографія з контрастуванням має вузький перелік протипоказань до проведення (ниркова недостатність, алергія на контраст), однак дитина зазнає суттєвого рентгенівського опромінення і потребує загального знеболювання. За потреби охарактеризувати певні морфологічні особливості ПЗ, зокрема, збільшення дифузне або окремих частин (голова, тіло, хвіст), неправильний контур ПЗ з облітерацією перипанкреатичної клітковини, некрозу, псевдокісти, рекомендують застосовувати магнітно-резонансну холангіопанкреатографію.

Висновки

Проблема ГП у дітей набула особливого значення, оскільки, попри переважання легких

форм, відносно сприятливий перебіг, реєструється зростання рівня захворюваності. Більшість експертів у світі єдині в підходах до розуміння патогенетичних механізмів ГП і зазначають про необхідність напрацювання стандартів саме для педіатричної практики. Клінічний досвід показує, що попередній досвід адаптувати гайдлайни панкреатиту в дорослих до застосування в дитячій гастроентерології був не обґрунтованим з огляду на низку факторів. Провідні етіологічні

чинники панкреатиту в дитячому віці та клінічна картина мають особливості, на відміну від дорослих. Існує потреба проведення масштабних досліджень належного рівня доказовості, створення реєстру (або бази даних), наприклад для Європейського регіону, щоб обґрунтувати стандарти діагностики та ведення ГП у дітей, а також підготувати профілактичні програми.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Abu-El-Haija M, Kumar S, Quiros JA et al. (2018). Management of acute pancreatitis in the pediatric population: a clinical report from the North American society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition pancreas committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 66 (1): 159–176. doi: 10.1097/MPG.0000000000001715.
2. Abu-El-Haija M, Valencia CA, Hornung L et al. (2019). Genetic variants in acute, acute recurrent and chronic pancreatitis affect the progression of disease in children. *Pancreatol.* 19 (4): 535. doi: 10.1016/j.pan.2019.05.001.
3. Alabdulkareem A, Almahmoud T, Al-Tahan H et al. (2018). Etiology and clinical characteristics of pediatric acute pancreatitis in Saudi Arabia: a 20-year experience from a single tertiary center. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 5 (1): 13–17. doi: 10.1016/j.ijpam.2018.01.001.
4. Aune D, Mahamat-Saleh Y, Norat T et al. (2019). Tobacco smoking and the risk of pancreatitis: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Pancreatol.* 19: 1009–1022. doi: 10.1016/j.pan.2019.09.004.
5. Banadyga A, Banadyha N, Banadyga S. (2010). Early diagnosis and prevention of complications of acute pancreatitis. *Journal of Education, Health and Sport Journal of Education, Health and Sport.* 10 (2): 74–78. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.02.010>.
6. Banadyha NV. (2008). Diagnosis of secondary disorders of the exocrine function of the pancreas in children. *Sovremennaya pediatriya.* 4 (21): 92–94. [Банадыга НВ. (2008). Діагностика вторинних порушень екзокринної функції підшлункової залози у дітей. *Современная педиатрия.* 4 (21): 92–94].
7. Gariery CE, Heyman MB, Lowe ME et al. (2017). Causal Evaluation of Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis in Children: Consensus From the INSPPIRE Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 64 (1): 95–103. doi: 10.1097/MPG.0000000000001446.
8. Grzybowska-Chlebowski U, Jasielska M, Flak-Wancerz A et al. (2018). Acute pancreatitis in children. *Prz Gastroenterol.* 13 (1): 69–75. doi: 10.5114/pg.2017.70470.
9. Jalaly NY, Moran RA, Fargahi F et al. (2017). An Evaluation of Factors Associated With Pathogenic PRSS1, SPINK1, CTRF, and/or CTRC Genetic Variants in Patients With Idiopathic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 112: 1320–1329. doi: 10.1038/ajg.2017.106.
10. Khan A, Vege SS, Vikas Dudeja V et al. (2022). Staging exocrine pancreatic dysfunction. *Pancreatol.* 22 (1): 168–172. doi: 10.1016/j.pan.2021.11.005.
11. Kumar S, Ooi CY, Werlin S et al. (2016). Risk Factors Associated With Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis: Lessons From INSPPIRE. *JAMA Pediatr.* 170: 562.
12. Lin TK, Troendle DM, Wallihan DB et al. (2017). Specialized Imaging and Procedures in Pediatric Pancreatology: A North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Clinical Report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 64 (3): 472–484. doi: 10.1097/MPG.0000000000001371.
13. Martin CR, Cheesman A, Brown J et al. (2016). Factors determining optimal fatty acid absorption in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 62: 130–136. doi: 10.1097/MPG.0000000000000934.
14. Morinville VD, Husain SZ, Bai H et al. (2021). Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 55 (3): 261–265. doi: 10.1097/MPG.0b013e31824f1516.
15. Morinville VD, Lowe ME, Ahuja M et al. (2014). Design and implementation of INSPPIRE. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 59 (3): 360–364. doi: 10.1097/MPG.0000000000000417.
16. Nguyen THL, Yeung KA, Pugmire B, Gugig R. (2020). Pancreatitis. *Pediatr Rev.* 41 (10): 511–521. <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0252>. URL: <https://publications.aap.org/pediatricsinreview/article-abstract/41/10/511/35346/Pancreatitis?redirectedFrom=fulltext>.
17. NICE (2018). Guidelines: Pancreatitis. Published Sept 2018. URL: <https://www.bsg.org.uk/clinical-resource/nice-guidelines-pancreatitis/>.
18. Pant C, Sferra TJ, Lee BR. (2016). Acute recurrent pancreatitis in children: a study from the pediatric health information system. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 62 (3): 450–452. doi: 10.1097/MPG.0000000000001058.
19. Park A, Latif SU, Shah AU et al. (2009). Changing referral trends of acute pancreatitis in children: A 12-year single-center analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 49 (3): 316–322. doi: 10.1097/MPG.0b013e31818d7db3.
20. Párniczky A, Abu-El-Haija M, Husain S et al. (2018, Mar). EPC/HPSG evidence-based guidelines for the management of pediatric pancreatitis. *Pancreatol.* 18 (2): 146–160. doi: 10.1016/j.pan.2018.01.001.
21. Patel N, Sellers ZM, Grover A et al. (2021). Endoscopic Pancreatic Function Testing (ePFT) in Children: A Position Paper From the NASPGHAN Pancreas Committee. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 72; 1: 144–150. doi: 10.1097/MPG.0000000000002931.

22. Poddar U, Yachha SK, Borkar V. (2017). A report of 320 cases of childhood pancreatitis: increasing incidence, etiologic categorization, dynamics, severity assessment, and outcome. *Pancreas*. 46 (1): 110–115. doi: 10.1097/MPA.0000000000000733.
23. Rompianesi G, Hann A, Komolafe O et al. (2017, Apr 21). Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 4 (4): CD012010. doi: 10.1002/14651858.CD012010.pub2.
24. Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. (2017). Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency — Breaking the myths. *BMC Medicine*. 15: 29. doi: 10.1186/s12916-017-0783-y.
25. Sweeny KF, Lin TK, Nathan JD et al. (2019). Rapid progression of acute pancreatitis to acute recurrent pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 68 (1): 104–109. doi: 10.1097/MPG.0000000000002145.
26. Uc A, Husain SZ. (2019). Pancreatitis in children. *Gastroenterology*. 156 (7): 1969–1978. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.043.
27. Vege SS. (2022). Etiology of acute pancreatitis. UpToDate Apr 27, 2022. URL: https://www.uptodate.com/contents/etiology-of-acute-pancreatitis?source=mostViewed_widget#H12.
28. Wolfe D, Kanji S, Yazdi F et al. (2020). Drug induced pancreatitis: A systematic review of case reports to determine potential drug associations. *PLoS One*. 15: e0231883. doi: 10.1371/journal.pone.0231883.
29. Xu T, Liu J, Liu J et al. (2017). Relation between metabolic syndrome and body compositions among Chinese adolescents and adults from a large-scale population survey. *BMC Public Health*. 17: 1. doi: 10.1186/s12889-017-4238-3.
30. Zhong R, Tan S, Peng Y et al. (2021). Clinical characteristics of acute pancreatitis in children: a single-center experience in Western China. *BMC Gastroenterology*. 21: 116. doi: 10.1186/s12876-021-01706-8.

Відомості про авторів:

Банадига Наталія Василівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії факультету післядипломної освіти Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.

Адреса: Тернопіль, Майдан Волі, 1; тел. (0352) 52-44-92. <https://orcid.org/0000-0001-7930-184X>.

Стаття надійшла до редакції 15.12.2022 р.; прийнята до друку 13.03.2023 р.