

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-134-142

Обзорная статья / Review article

Поражение поджелудочной железы у детей с нефротическим синдромом

Г.Б. Бекмурзаева^{1,2}✉, e-mail: gulfizat@inbox.ruИ.М. Османов^{2,3}, ORCID: 0000-0003-3181-9601, e-mail: osmanovim@zdrav.mos.ru¹ Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28² Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115184, Россия, Москва, ул. Большая Татарская, д. 30³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Нефротический синдром занимает одно из ведущих мест среди заболеваний почек у детей. Научные исследования свидетельствуют о том, что отечный синдром, артериальная гипертензия, нарушения, возникающие на микроциркуляторном уровне при нефротическом синдроме, способствуют замедлению и уменьшению кровотока в поджелудочной железе, что приводит к развитию гипоксии и метаболических расстройств. В условиях обменных и микроциркуляторных нарушений, а также на фоне применяемой терапии у детей с нефротическим синдромом существенно возрастает риск вторичного поражения поджелудочной железы. Патогенетическое лечение нефротического синдрома предусматривает назначение глюкокортикоستيоидной и цитостатической терапии. Исследование аутопсийных материалов поджелудочной железы у детей, умерших от гломерулонефрита, выявило гистоморфологические изменения у 35,7% детей в виде острого интерстициального панкреатита и панкреонекроза. Вместе с тем в научной литературе до сих пор мало работ, посвященных изучению функционального состояния поджелудочной железы у детей с заболеваниями почек. Данные о распространенности панкреатита в детском возрасте крайне разноречивы. Значительный разброс частоты поражения поджелудочной железы у детей (от 5 до 25%) наиболее часто связан с диагностическими сложностями. Ультразвуковое исследование с пищевой нагрузкой (постпрандиальная проба) позволяет с большей точностью (на 23%), чем традиционное обследование, диагностировать патологию поджелудочной железы (косвенные признаки хронического панкреатита, реактивные изменения поджелудочной железы). Поздняя диагностика поражения поджелудочной железы и отсутствие коррекции может существенно влиять на здоровье и качество жизни пациентов. Существует необходимость в изучении функционального состояния поджелудочной железы у детей с нефротическим синдромом для улучшения понимания патогенеза возможного вовлечения в патологический процесс и оптимизации профилактической и лечебной тактики.

Ключевые слова: дети, почки, нефротический синдром, поджелудочная железа, панкреатическая эластаза кала, постпрандиальная проба

Для цитирования: Бекмурзаева Г.Б., Османов И.М. Поражение поджелудочной железы у детей с нефротическим синдромом. *Медицинский совет*. 2021;(1):134–142. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-134-142.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pancreatic lesion in children with nephrotic syndrome

Gulfizat B. Bekmurzaeva^{1,2}✉, e-mail: gulfizat@inbox.ruIsmail M. Osmanov^{2,3}, ORCID: 0000-0003-3181-9601, e-mail: osmanovim@zdrav.mos.ru¹ Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia² Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management; 30, Bolshaya Tatarskaya St., Moscow, 115184, Russia³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Nephrotic syndrome occupies one of the leading places among kidney diseases in children. Scientific studies indicate that edema syndrome, arterial hypertension, disorders on the microcirculatory level occurring in case of nephrotic syndrome contribute to the slowing and reduction of blood flow in the pancreas, which leads to the development of hypoxia and metabolic disorders. Under conditions of metabolic and microcirculatory disorders, as well as against the background of the therapy used in children with nephrotic syndrome the risk of secondary pancreas lesion increases significantly. Pathogenetic treatment of nephrotic syndrome involves the administration of glucocorticosteroid and cytostatic therapy. The study of autopsy materials of the pancreas in children who died of glomerulonephritis revealed histomorphological changes in 35.7% of children in the form of acute interstitial pancreatitis and pancreonecrosis. At the same time there are still few works in the scientific literature, devoted to the study of functional state of the pancreas in children with kidney diseases. The data on pancreatitis prevalence in children are extremely inconsistent. Significant variation in the frequency of pancreatic lesion in children (from 5 to 25%) is most often

associated with diagnostic difficulties. Ultrasound examination after a meal (postprandial test) allows to diagnose pancreatic pathology (indirect signs of chronic pancreatitis, reactive pancreatic changes) with higher accuracy (by 23%) than traditional examination. Late diagnosis of pancreatic lesion and lack of correction can significantly affect patients' health and quality of life. There is a need to study functional state of pancreas in children with nephrotic syndrome to improve understanding of pathogenesis of possible involvement in pathological process and optimization of preventive and therapeutic tactics.

Keywords: children, kidneys, nephrotic syndrome, pancreas, fecal pancreatic elastase, postprandial test

For citation: Bekmurzaeva G.B., Osmanov I.M. Pancreatic lesion in children with nephrotic syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):134–142. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-134-142.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Нефротический синдром (НС) занимает одно из ведущих мест среди заболеваний почек в детском возрасте. По данным эпидемиологических исследований, распространенность данной патологии составляет от 12 до 16 случаев на 100 000 детей [1, 2].

Исследование аутопсийных материалов поджелудочной железы (ПЖ) у детей, умерших от гломерулонефрита, выявило гистоморфологические изменения у 35,7% в виде острого интерстициального панкреатита и панкреонекроза [3–5]. Есть единичные работы, свидетельствующие о том, что совокупность микроциркуляторных нарушений, связанных с развитием отека синдрома, артериальной гипертензии (АГ) на фоне гломерулонефрита, способствует замедлению и уменьшению кровотока в ПЖ и развитию гипоксии и метаболических расстройств [6, 7]. Существенно возрастает риск вторичного поражения ПЖ за счет лекарственной терапии, применяемой у детей с НС [2, 7–11]¹. Так, патогенетическое лечение НС предусматривает назначение глюкокортикоидной и цитостатической терапии [1, 2, 12, 13]. Иммуносупрессивная терапия ГКС способствует гиперкоагуляции, увеличению вязкости панкреатического секрета и в конечном итоге нарушению внешнесекреторной функции ПЖ [11, 14]. Таким образом, обозначенные факторы могут приводить к поражению ткани поджелудочной железы и развитию острого и/или хронического панкреатита или функциональных нарушений ПЖ. Поздняя диагностика поражения ПЖ и отсутствие коррекции могут существенно влиять на здоровье и качество жизни пациентов.

ПРИЧИНЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Выделяют абсолютную и относительную экзокринную панкреатическую недостаточность [15, 16]. Причины поражения ПЖ у детей многочисленны [4, 5, 17–27]².

Данные о распространенности панкреатита в детском возрасте крайне разноречивы. Объяснить это можно тем, что начальные, легко протекающие формы острого пан-

креатита клинически трудно диагностируются и у детей своевременно не распознаются [15, 28]. Распространенность острого и хронического панкреатита в структуре заболеваний органов пищеварения составляет 5–25% от числа больных гастроэнтерологическими заболеваниями [15, 29]. Такой эпидемиологический разброс связан как с различными диагностическими возможностями, так и с отсутствием единых четких показателей при верификации нозологической формы заболевания [11, 30, 31]. У детей хронический панкреатит (ХП) в основном вторичное заболевание, и только в 14% он является первичным [9]. Вторичный панкреатит как следствие патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) может развиваться в результате нарушения оттока панкреатического секрета, патологии двенадцатиперстной кишки, повышения интрадуоденального давления различного происхождения, патологии желчевыводящих путей, преждевременной активации панкреатических ферментов в ткани ПЖ [11, 19].

Среди этиологических факторов, не связанных с патологией пищеварительного тракта, рассматривают инфекционные заболевания, гельминтозы, травмы ПЖ (2–25%), аллергические заболевания, болезни соединительной ткани, аутоиммунный панкреатит, патологию эндокринной системы (гиперлипидемию чаще I и V типа, гиперпаратиреоз, гиперкальциемию), хроническую почечную недостаточность (ХПН), системные процессы с нарушением микроциркуляции вследствие артериальной гипертензии (АГ), гиперкоагуляцию, изменения онкотического и осмотического давления в кровяном русле и окружающих тканях, токсическое действие некоторых лекарственных препаратов – глюкокортикоидов, фуросемида, нестероидных противовоспалительных средств, антибиотиков, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [6, 18, 21, 27, 32–42]. Повреждение ПЖ при системных заболеваниях связано с высвобождением значительного количества вазоактивных медиаторов с развитием, с одной стороны, прямого повреждения паренхимы и, с другой стороны, нарушением микроциркуляции в органе, его ишемией, вторичным повреждением и последующим склерозированием [11, 43, 44]. Еще одним из механизмов развития хронического панкреатита является нарушение равновесия между содержанием панкреатических ферментов и их ингибиторов, в результате чего происходит активация протеолиза с деструкцией ацинарной ткани и развитием экзокринной недостаточности ПЖ [45, 46]. При патолого-анатомическом исследовании установлено, что поражение ПЖ встречается у 2/3 пациентов с хрониче-

¹ Полякова С.И. Ранние проявления хронического панкреатита у детей (клинико-лабораторная и эхографическая диагностика с учетом трофологического статуса): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003. 22 с. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/rannie-proyavleniya-khronicheskogo-pankreatita-u-detei-kliniko-laboratornaya-i-ekhografiches>.

² Там же.

ской почечной недостаточностью (ХПН). Есть свидетельства о том, что повышение креатинина в сыворотке крови (более 300 мкг/мл) вызывает гиперсекрецию гастрина, холецистокинина, глюкагона и трипсина [47]. Эти данные подтверждают предположение о том, что при ХПН повышается преимущественно концентрация тех гормонов, которые стимулируют экзокринную панкреатическую секрецию [19, 35].

Существенную роль в гиперстимуляции ПЖ играет избыток гастрина, уровень которого может повышаться при нефрологических заболеваниях. Секреция гастрина повышается при стрессе (вследствие усиления симпатической стимуляции желудка), при высоком уровне эндогенных глюкокортикоидов или при приеме экзогенных глюкокортикоидов, ингибиторов биосинтеза простагландинов. Данные изменения объясняют появление «стрессовых» и стероидных язв желудка, гастритов. Установлено, что в активном периоде хронического гломерулонефрита и пиелонефрита нарушается баланс экскреции и разрушения глюкагона, гастрина, холецистокинина и других гормонов, что обуславливает развитие гипергастринемии. Неспособность почек катаболизировать ряд полипептидных гормонов приводит к их избытку с последующими эндокринными и обменными нарушениями. Известно, что гастрин, инсулин, глюкагон и гормон роста накапливаются в организме при недостаточности функции почек. В свою очередь, это приводит к повышению функциональной активности обкладочных клеток, гиперсекреции соляной кислоты, набуханию слизистой оболочки. Итогом подобных изменений являются выраженные морфологические поражения гастродуоденальной зоны [19].

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПОРАЖЕНИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Вместе с тем одним из малоизученных аспектов этиопатогенеза поражения ПЖ является НС, характеризующийся выраженной протеинурией (более 3 г/сут у взрослых и 50 мг/кг/сут у детей), гиподиспротеинемией, гиперлипидемией, отеками разной степени выраженности [2]. По данным А.М. Уголева и Н.К. Пермякова, протеолитическая активность ПЖ постепенно увеличивается, достигая своего максимума в 4–6 лет, липолитическая – в 9 лет, амилолитическая – к 6–9 годам [11, 48]. Активность панкреатических ферментов при рождении и ее дальнейшая динамика сильно зависит от наличия и длительности воздействия агрессивных факторов и имеет адаптивный характер. У детей при незначительной утрате экзокринной функции ПЖ могут наблюдаться стойкие клинические симптомы панкреатической недостаточности, что связано с незрелостью ферментных систем и механизмов регуляции секреции в детском организме. В 80% случаев НС у детей дебютирует в возрасте от 1 года до 7 лет, в 20% случаев – с 7 до 14 лет, чаще у мальчиков (2:1) [2].

Одним из ведущих симптомов НС является гипопропротеинемия и протеинурия. В условиях гипоальбуминемии

повышается токсичность препаратов, связанных с альбумином. Тяжелая гипопропротеинемия может приводить к нарушению синтетических процессов и, как следствие, дефициту ферментов ПЖ [11]. Низкая концентрация белка-переносчика железа – трансферрина приводит к развитию гипохромной микроцитарной железодефицитной анемии и, как следствие, к развитию гипоксии.

По данным литературы, повышение уровня триглицеридов в крови может привести к поражению поджелудочной железы. Есть данные о том, что гипертриглицеридемия или хиломикронемия может быть причиной из всех случаев панкреатита в 1–7% [49]. В последнее время отмечается значительный рост заболеваемости острым панкреатитом на фоне гиперлипидемии, частота встречаемости достигает 12–38% [40]. Патогенетическим механизмом является жировая инфильтрация ацинарных клеток, микроэмболия сосудов ПЖ жировыми частицами, тромбозы микрососудов с медленным прогрессированием дистрофических изменений в органе. Считается, что механизм, ведущий к тяжелым формам панкреатита, заключается в токсическом воздействии на ткань ПЖ чрезвычайно высоких концентраций свободных жирных кислот, которые не могут быть полностью связаны с сывороточными альбуминами плазмы крови [32].

Имеются сведения о том, что системная гипоксия вызывает в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки выраженные изменения сосудистой функции эндотелия с развитием нарушения структуры микроциркуляции в виде спазма сосудов, увеличения капиллярной проницаемости и диapedеза лейкоцитов. Похожие изменения происходят и в расположенной рядом ПЖ [50]. Происходит редукция капилляров и мелких артериальных ветвей, поэтому из кровотока выпадает значительная часть кровеносного русла, несмотря на развитие широкой сети артериовенозных анастомозов. Все это приводит к замедлению и уменьшению кровотока в органах ЖКТ и способствует дальнейшему нарастанию гипоксии в ПЖ.

И.Г. Пахомова в своей работе продемонстрировала увеличение частоты рецидивов ХП при сочетании с АГ [51]. Присоединение АГ у детей ускоряет патологические изменения на микроциркуляторном уровне, поддерживая воспалительный процесс. По данным М.С. Игнатовой, у детей НС с минимальными изменениями в 20% случаев сопровождается АГ, частота которой увеличивается при назначении ГКС [2, 52].

Согласно принятым международным схемам, при НС у детей патогенетическую терапию начинают с применения ГКС [53]. Именно чувствительность к ним в большой мере определяет прогноз заболевания. Длительная терапия ГКС приводит к метаболическим, микроциркуляторным нарушениям, что, в свою очередь, вызывает развитие различных патологических состояний, требующих соответствующей медикаментозной терапии. Панкреотоксичность стероидов остается все еще спорной, существует специально введенный, но пока еще необщепринятый термин «стероидный панкреатит», поскольку было доказано, что ГКС способны моделировать внешнесекре-

торную активность ПЖ, способствуя одновременно гиперкоагуляции и увеличению вязкости панкреатического секрета [42]. Кроме того, для лечения хронических очагов инфекции при НС часто используют антибактериальную терапию, которая способствует развитию билиарного сладжа и энзокринной недостаточности поджелудочной железы [45]. Одним из осложнений ГКС-терапии является стероидиндуцированный синдром Иценко – Кушинга, ожирение. По данным литературы [54], при избыточной массе тела повышается риск неблагоприятного прогноза течения острого и хронического панкреатита. С.И. Полякова в своей работе показала, что чем выше индекс массы тела, тем менее выражены компенсаторные возможности ПЖ по сравнению с детьми с гармоничным физическим развитием [21]³. Ранняя диагностика болезни ПЖ невозможна без применения комплекса лабораторно-инструментальных методов исследования. В то же время, несмотря на бурное развитие различных методов исследования, до настоящего времени остается значительным число диагностических ошибок. При этом возможна как гипер-, так и гиподиагностика. Причинами являются особенности анатомического расположения органа, разнообразие клинических проявлений, низкая специфичность и чувствительность многих лабораторных тестов.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В оценке функционального состояния ПЖ большое значение придается определению ферментов (активности) в крови и моче. Наиболее распространено изучение активности липазы, амилазы, трипсина, его ингибитора, эластазы в сыворотке крови, а также амилазы, липазы в моче, повышение содержания которых признается одним из важных лабораторных признаков обострения панкреатита. Повышение уровня иммунореактивного трипсина также не является специфичным и может повышаться при ХПН, раке ПЖ, холецистите, гиперкортицизме [19]. Наряду с исследованием трипсина, необходимо изучать и содержание в крови его ингибиторов, а также отношение ингибитор/трипсин в сыворотке крови [55]. Противоречивы данные и о диагностической ценности липазы. Т.В. Ивашкин с соавт. считает, что определение липазы сыворотки крови не имеет каких-либо преимуществ перед исследованием иммунореактивного трипсина или панкреатической изоамилазы, другие считают ее чувствительным и специфичным тестом (100%) [56, 57]. Литературные данные свидетельствуют о высокой чувствительности (100%) и специфичности (до 90%) определения концентрации фосфолипазы А2 в крови и моче для ХП [58]. По данным ряда авторов, активность сывороточной эластазы 1 повышается при панкреатите раньше и удерживается дольше [59], поскольку повышенный

ее уровень сохраняется в течение 8–10 дней после атаки ХП. Однако есть мнение, что гиперэластаземия не соответствует степени деструкции ткани ПЖ и не имеет диагностического значения при функциональной недостаточности ПЖ [19]. По данным Г.В. Римарчук [9], нормальные показатели уровня ферментов в крови и моче у больных не исключают наличие хронического воспалительного процесса в ПЖ. В такой ситуации ценными являются «провокационные» тесты, при которых исследуют уровень сывороточных ферментов натощак и после стимуляции ПЖ. Гиперферментемия (феномен «уклонения» ферментов) после введения раздражителей свидетельствует о наличии патологического процесса в ацинарной ткани или препятствии для оттока панкреатического сока.

Большое значение в изучении состояния ПЖ придает функциональным методам исследования. Предложено множество методик, изучающих показатели секреторной деятельности ПЖ, но большинство из них инвазивные. В современных условиях их использование ограничено определенной технической сложностью, высокой стоимостью препаратов регуляторных пептидов, а также возможностью побочных реакций в связи с внутривенным введением стимуляторов [8]. К прямым методам исследования панкреатической секреции относится изучение уровня панкреатических ферментов и бикарбонатов в базальных условиях и после введения различных стимуляторов, оценивающих резервные возможности железы (секретинный и панкреозиминный тесты). Простейшим и доступным методом оценки перевариваемости различных ингредиентов пищи служит качественное копрологическое исследование, не потерявшее до настоящего времени своей актуальности. Этот метод исследования позволяет подтвердить наличие внешнесекреторной недостаточности ПЖ [11]. Однако на точность данного метода влияет большое число факторов, иногда не имеющих прямого отношения к энзокринной функции ПЖ, в частности объем выделяемой в просвет кишечника желчи, ее качественный состав, состояние моторики кишечника, наличие воспалительных процессов в тонкой кишке, терапия ферментативными препаратами, соблюдение больным стандартной диеты с высоким содержанием жира и мясных продуктов и т. п. Учитывая особенности метода определения и влияния побочных факторов, копрологическое исследование можно считать лишь ориентировочным. Тем не менее назначение этого исследования оправданно на начальном этапе обследования.

К маркерам абсолютной энзокринной недостаточности ПЖ относится панкреатическая эластаза 1 кала (ПЭ1) [60–62]. Под названием «эластазы» объединена группа эндопептидаз, принадлежащих к сериновым протеиназам [57]. Эластазы проявляют специфичность к пептидным связям, образованным карбоксильными группами аланина, валина, лейцина. Этот органоспецифический фермент активируется трипсином с образованием ПЭ1. В отличие от других ферментов ПЖ, ПЭ1 кала обладает высокой стабильностью при прохождении через кишечник и практически полностью резистентен к

³ Полякова С.И. Ранние проявления хронического панкреатита у детей (клинико-лабораторная и эзографическая диагностика с учетом трофологического статуса): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003. 22 с. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/rannie-proyavleniya-khronicheskogo-pankreatita-u-detei-kliniiko-laboratornaya-i-ekhografiches>.

деградации другими протеиназами и микрофлорой ЖКТ [61]. Было показано, что ПЭ1 кала продвигается в почечнику в комплексе с желчными кислотами и именно поэтому не разрушается протеиназами. Необходимо подчеркнуть, что концентрация ПЭ1 в фекалиях выше в 5–6 раз, чем в панкреатическом секрете. Высокая специфичность ПЭ1, устойчивость к протеолитическим ферментам и микрофлоре ЖКТ, лекарственным препаратам, а также неинвазивность и стабильность при хранении биологического материала послужили основанием для разработки тест-систем оценки концентрации ПЭ1 в кале как показателя функции ПЖ. В 1990-х гг. немецкой фирмой ScheBoRBioTech разработан метод иммуноферментного определения панкреатической эластазы в стуле. В норме активность эластазы-1 у детей старше месяца и взрослых составляет 200 мкг/г кала. Колебания этого показателя от 100 до 200 мкг/г свидетельствуют об умеренной степени экзокринной недостаточности ПЖ. При снижении активности эластазы-1 менее 100 мкг/г кала диагностируется тяжелая степень поражения железы [61]. В качестве альтернативных способов оценки функции ПЖ широко распространены такие методы исследования, как определение фекального жира, химотрипсина, трипсина, амилазы, липазы. По мнению большинства исследователей, они имеют низкую чувствительность, специфичность, подвержены влиянию pH среды и целого ряда лекарств [63]. По сравнению с данными тестами ПЭ1 имеет диагностическую чувствительность 63–100% в зависимости от стадии и формы недостаточности ПЖ. В целом для всех пациентов чувствительность ПЭ1 составляет 93% [63].

Однако литературные данные по применению этой методики противоречивы. Ряд авторов утверждают, что определение фекальной эластазы-1 превосходит по чувствительности другие методы диагностики ХП [64]. Провели сравнительное исследование с целью определения диагностической значимости фекальной липазы и фекальной эластазы. Исследователи пришли к выводу, что чувствительность и специфичность в оценке экзокринной недостаточности ПЖ фекальной эластазы выше [65], чем фекальной липазы (87,3 и 77,8%).

A. Leodolter et al. проводили сравнительное исследование модифицированного теста (секретин-церулеиновый) с фекальным эластазным тестом у 40 пациентов с ХП с умеренной экзокринной недостаточностью ПЖ [50]. Всем больным выполнялись компьютерная томография и ретроградная холангиопанкреатография. Результаты исследования показали, что модифицированный тест обладает большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с фекальным эластазным тестом в отношении пациентов с умеренной экзокринной недостаточностью ПЖ. Так, P.G. Lankisch et al. утверждают, что фекальная эластаза-1 превосходит по чувствительности другие методы диагностики ХП, но недостаточно выявляет случаи с легким и умеренным течением заболевания [54]. Однако, по мнению некоторых авторов, оценка уровня фекальной эластазы помогает только в определении тяжелой формы недостаточности экзокринной функции ПЖ, но не в случа-

ях легкой или средней степени тяжести, что приводит к серьезным диагностическим и клиническим проблемам. При этом результаты лабораторных исследований достоверно не коррелируют с тяжестью морфологических изменений, которые наблюдаются при ХП [11]. Лишь сопоставив данные эластазы-1 с результатами косвенных тестов (копрограммы или липидограммы кала), можно сделать вывод о вторичном характере пищеварительной недостаточности. Исключением является только первичная липазная недостаточность, при которой на фоне выраженной стеатореи за счет триглицеридов наблюдается нормальное значение фекальной эластазы-1 кала.

РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Среди инструментальных методов значимым является УЗИ в связи с быстрым получением ценной информации о состоянии ПЖ [66–69]. Чувствительность УЗИ составляет от 60 до 80%, а специфичность – от 66,2 до 90% [17, 66]. Точность УЗИ при диффузном поражении ПЖ достаточно высока – 87–94% [70]. Совпадение гистологической картины при ХП по результатам аутопсии с прижизненными данными по УЗИ составляет 83,3% случаев [19]. Важно отметить, что, если полагаться только на данные УЗИ в «серошкальном» режиме, это может привести к гипердиагностике ХП [71]. Так, с помощью ультразвуковых приборов (использующих эффект Допплера), таких как цветное доплеровское картирование и доплерометрия [66], можно получить данные о кровотоке в артериальных и венозных сосудах. Принимая во внимание, что наиболее ранние изменения в ПЖ происходят на уровне микроваскулярного русла, значение визуализации паренхиматозного кровотока в ПЖ для оценки ее состояния трудно переоценить [11, 15].

Показатели УЗИ натошак несут, несомненно, меньше информации, чем провокационные тесты, выявляющие резерв ферментообразования и подвижность адаптационных механизмов в самой ПЖ [9, 66]. Объективная оценка внешнесекреторной функции ПЖ возможна только при проведении стимуляционных проб, которые в определенной мере моделируют пищеварительный период. С.И. Полякова с соавт. разработали методику УЗИ ПЖ с использованием пищевой нагрузки, которая позволяет с большей точностью (на 23%), чем традиционное обследование, диагностировать патологию ПЖ (ХП, реактивные изменения ПЖ). Ультразвуковое исследование натошак не отражает функциональной активности ПЖ, а после пищевой стимуляции чувствительность УЗИ в диагностике ХП повышается до 93%⁴. В реализации постпрандиальной реакции важнейшая роль отводится липидам и липазе [22, 72]. Кроме того, известно, что соли желчных кислот модулируют постпрандиальное опорожнение желчного

⁴ Полякова С.И. Ранние проявления хронического панкреатита у детей (клинико-лабораторная и эхографическая диагностика с учетом трофологического статуса): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 22 с. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/rannie-proyavleniya-khronicheskogo-pankreatita-u-detei-kliniko-laboratornaya-i-ekhografiches>.

пузыря и панкреатическую секрецию [33]. Характер постпрандиальной реакции ПЖ при патологических состояниях может существенно и неоднозначно изменяться и связан со способностью к секреции эндогенного холецистокина и адекватной реакции на него [73]. Кроме уровня холецистокинина, на постпрандиальную реакцию влияет состояние ишемии – ключевого фактора альтерации и трансформации отека в некроз [6, 74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диагностика поражений ПЖ традиционно является сложной задачей. Особенно это каса-

ется детского возраста, прежде всего ввиду отсутствия ярких клинических проявлений патологического процесса с характерными для взрослых признаками экзокринной недостаточности и выбросом в кровь агрессивных ферментов. В то же время современные методы лабораторной диагностики поражения ПЖ еще не нашли адекватного применения в педиатрической практике, недостаточно работ, посвященных изучению функционального состояния ПЖ у детей с заболеваниями почек.



Поступила / Received 18.01.2021

Поступила после рецензирования / Revised 03.02.2021

Принята в печать / Accepted 05.02.2021

Список литературы

- Ishikura K., Yoshikawa N., Nakazato H., Sasaki S., Nakanishi K., Matsuyama T. et al. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(3):459–468. doi: 10.1007/s00467-014-2955-8.
- Игнатова М.С., Длин В.В. Нефротический синдром: прошлое, настоящее и будущее. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2017;62(6):29–44. Режим доступа: <https://ped-perinatology.ru/journal/article/view/588/572#>.
- Кильдиярова Р.Р., Любанов Ю.Ф. *Наглядная детская гастроэнтерология и гепатология.* 2013. 124 с. Режим доступа: http://kingmed.info/knigi/Gastroenterologiya/book_2243/Naglyadnaya_detskaya_gastroenterologiya_i_gepatologiya-Kildiyarova_RR_Lobanov_YuF-2013-rar.
- Лимаренко М.П., Прохоров Е.В., Борисова Т.П. Особенности клинкоморфофункциональных нарушений желудка и двенадцатиперстной кишки при первичном гломерулонефрите у детей. *Педиатрия.* 2004;(6):17–19. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-kliniko-morfofunktsionalnyh-narusheniy-zheludka-i-dvenadtsatiperstnoy-kishki-pri-pervichnom-glomerulonefrite-u-detej>.
- Зокиров Н.З., Сергеева Т.В., Шавров А.А., Клочков С.А., Панченко Е.Л., Рыжова Л.А. Клинико-эндоскопическая характеристика эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с заболеваниями почек. *Педиатрия.* 1997;76(6):21–24. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9179473>.
- Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., Топорков А.С. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения: алгоритм диагностики и лечения. *Фарматека.* 2010;(2):78–82. Режим доступа: <https://lib.medvestnik.ru/apps/lib/assets/uploads/pharmateca/PDF/7723.pdf>.
- Jaе Hyuk Do. Mechanism of severe acute pancreatitis: focusing on development and progression. *Korean J Pancreas Biliary Tract.* 2015;20(3):115–123. doi: 10.15279/kpba.2015.20.3.115.
- Римарчук Г.В., Тюрина Т.К., Васечкина Л.А. Диагностика и лечение хронического панкреатита у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010;(8):92–97. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-hronicheskogo-pankreatita-u-detej>.
- Римарчук Г.В. Современная диагностика и терапия хронического панкреатита у детей. *Гастронewsлайн.* 2008:34–42.
- Раимкулова Н.Р., Ибрагимова Х.О., Зиямухамедов А.Н. Дислипидемия у больных с нефротическим синдромом в подростковом возрасте. *Молодой ученый.* 2017;(7):149–151. Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/141/39636/>.
- Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И. *Болезни поджелудочной железы у детей.* М.: Медпрактика-М; 2019. 528 с.
- Larkins N., Kim S., Craig J., Hodson E. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: an evidence-based update of immunosuppressive treatment in children. *Arch Dis Child.* 2016;101(4):404–408. doi: 10.1136/archdischild-2015-308924.
- Hjorten R., Anwar Z., Reidy K.J. Long-term outcomes of childhood onset nephrotic syndrome. *Front Pediatr.* 2016;4:53. doi: 10.3389/fped.2016.00053.
- Yahiaoui N., Roche M., Aissaoui-Hoffmann N., Keita B.A., Mallaret M. Intravenous methylprednisolone induced acute pancreatitis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(5):645–646. doi: 10.1007/s00228-017-2207-5.
- Захарова И.Н., Холодова И.Н. Заместительная терапия экзокринной недостаточности поджелудочной железы у детей ферментными препаратами на основе панкреатина. *Фарматека.* 2017;(1):8–13. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34375>.
- Struyvenberg M.R., Martin M.R., Freedman S.D. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency-breaking the myths. *BMC Med.* 2017;15(1):29. doi: 10.1186/s12916-017-0783-y.
- Пыков М.И., Шавлохова Л.А., Телбоева Л.Т. Допплерографическое исследование сосудов поджелудочной железы у детей. *Ультразвуковая функциональная диагностика.* 2001;(2):53–57. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25924360>.
- Дэллинджер Э.П. Инфекционные осложнения панкреатита. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2003;5(2):108–116. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2003/2/cmact-2003-t05-n2-p108/>.
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А. *Болезни поджелудочной железы: практическое руководство.* М.; 2009. 736 с. Режим доступа: http://kingmed.info/knigi/Gastroenterologiya/book_1187/Bolezni_podjeludochnoy_jelezi-Maev_IV_Kucheryaviy_YuA-2009-djvu.
- Кисляков В.А., Усков Ю.А., Гендлин Г.Е., Тронина О.А., Сторожаков Г.И., Любова А.Е. и др. Выбор ранней тактики применения и показания к раннему началу заместительной почечной терапии у больных острым панкреатитом. *Нефрология и диализ.* 2010;12(3):197–205. Режим доступа: <http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=133>.
- Бокова Т.А., Кошурникова А.С., Терещенко С.Г. Морфофункциональное состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с метаболическим синдромом. *Альманах клинической медицины.* 2015;(42):46–50. doi: 10.18786/2072-0505-2015-42-46-50.
- Antonini F., Pezzilli R., Angelelli L., Macarri G. Pancreatic disorders in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2016;7(3):276–282. doi: 10.4291/wjgp.v7i3.276.
- Singh V.K., Haupt M.E., Geller D.E., Hall J.A., Quintana Diez P.M. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World J Gastroenterol.* 2017;23(39):7059–7076. doi: 10.3748/wjg.v23.i39.7059.
- Lorenzo D., Maire F., Stefanescu C., Gornet J.M., Seksik P., Serrero M. et al. Features of Autoimmune Pancreatitis Associated With Inflammatory Bowel Diseases. GETAID-AIP study group. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(1):59–67. doi: 10.1016/j.cgh.2017.07.033.
- Литвинова М.М., Хафизов К.Ф., Шипулин Г.А., Айгинин А.А., Винокурова Л.В., Никольская К.А. и др. Генетические факторы развития хронического панкреатита. *Вопросы практической педиатрии.* 2018;13(3):29–40. doi: 10.20953/1817-7646-2018-3-29-40.
- Khafizov K.F., Litvinova M.M., Ayginin A.A., Matsay A., Pimkina E.V., Sparanskaya A.S. et al. NGS sequencing as an efficient instrument of molecular genetic diagnostics in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2018;18(45):33–34. doi: 10.1016/j.pan.2018.05.090.
- Sankararaman S., Schindler T., Sfera T. Management of exocrine pancreatic insufficiency in children. *Nutr Clin Pract.* 2019;34 (1 Suppl): 27–42. doi: 10.1002/ncp.10388.
- Perbani Y., Forsmak C.E. Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. *F1000Res.* 2019;8:F1000. doi: 10.12688/f1000research.20779.1.
- Guda N.M., Trikudanathan G., Freeman M.L., Trikudanathan. Idiopathic recurrent acute pancreatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(10):720–728. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30211-5.
- Párniczky A., Mosztbacher D., Zsoldos F., Tóth A., Lásztity N., Hegyi P. et al. Analysis of Pediatric Pancreatitis (APPLE Trial). Pre-Study Protocol of a Multinational Prospective Clinical Trial. *Digestion.* 2016;93(2):105–110. doi: 10.1159/000441353.

31. Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., Besselink M., Mayerle J., Lerch M.M. et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017;5(2):153–199. doi: 10.1177/2050640616684695.
32. Domschke S., Malfertheiner P., Uhl W., Büchler M., Domschke W. et al. Free fatty acids in serum of patients with acute necrotizing or edematous pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 1993;13(2):105–110. doi: 10.1007/BF02786078.
33. Li Y., Hao Y., Owyang C. Diazepam-binding inhibitor mediates feedback regulation of pancreatic secretion and postprandial release of cholecystokinin. *J Clin Invest.* 2000;105(3):351–359. doi: 10.1172/JCI7204.
34. Trivedi C.D., Pitchumoni C.S. Drug-Induced Pancreatitis: an Update. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(8):709–716. doi: 10.1097/01.mcg.0000173929.60115.b4.
35. Golay V., Roychowdhary A. Acute pancreatitis in chronic kidney disease – a common but often misunderstood combination. *Ren Fail.* 2012;34(10):1338–1340. doi: 10.3109/0886022X.2012.718951.
36. Kawa S., Okazaki K., Kamisawa T., Kubo K., Ohara H., Hasebe O. et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 II Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *J Gastroenterol.* 2014;49(5):765–784. doi: 10.1007/s00535-014-0944-0.
37. Tenner S. Drug induced acute pancreatitis: does it exist? *World J Gastroenterol.* 2014;20(44):16529–16534. doi: 10.3748/wjg.v20.i44.16529.
38. Mikolasevic I., Milic S., Orlic L., Poropat G., Jakopic I., Franjic N. et al. Metabolic syndrome and acute pancreatitis. *Eur J Intern Med.* 2016;32:79–83. doi: 10.1016/j.ejim.2016.04.004.
39. Aljebab F., Choonara I., Conroy S. Systematic review of the toxicity of long-course oral corticosteroids in children. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170259. doi: 10.1371/journal.pone.0170259.
40. Pretis N.D., Amodio A., Frullon L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: epidemiology, pathophysiology and clinical management. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(5):649–655. doi: 10.1177/2050640618755002.
41. Dobszai D., Matrai P., Gyöngyi Z., Csopor D., Bajor J., Eröss B. Body-mass index correlates with severity and mortality in acute pancreatitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(6):729–743. doi: 10.3748/wjg.v25.i6.729.
42. Nango D., Hirose Y., Goto M., Echizen H. Analysis of the association of administration of various glucocorticoids with development of acute pancreatitis using US Food and Drug administration adverse event reporting system (FAERS). *J Pharm Health Care Sci.* 2019;5:5. doi: 10.1186/s40780-019-0134-6.
43. Ильченко А.А. Билиарный панкреатит. *PMЖ.* 2012;15(15):803. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Biliarnyy_pankreatit/.
44. Mann O., Kaifi J., Bloechle C., Schneider C.G., Yekebas E., Kluth D. et al. Therapeutic small-volume resuscitation preserves pancreatic microcirculation in acute experimental pancreatitis of graded severity in rats. *Pancreatol.* 2009;9(5):652–661. doi: 10.1159/000212100.
45. Wejnarska K., Kolodziejczyk E., Wertheim-Tysarowska K., Dadalski M., Sobczynska-Tomaszewska A., Kierkus J. et al. The etiology and clinical course of chronic pancreatitis in children with early onset of the disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(6):665–670. doi: 10.1097/MPG.0000000000001414.
46. Beer S., Mössne J. Identical Variants Different Disease Course – Genetics of Chronic Pancreatitis. *Dtsch Med Wochenschr.* 2017;142(9):673–677. (In German) doi: 10.1055/s-0043-100810.
47. Kroner P.T., Mareth K., Raimondo M., Lee D.D., Alsaad A., Aslam N. et al. Acute pancreatitis in advanced chronic kidney disease and kidney transplant recipients: results of a US Nationwide survey. Hypertension. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2019;3(2):160–168. doi: 10.1016/j.mayocpro.2019.03.006.
48. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функции. Л.; 1985. 544 с.
49. Haas M.E., Levenson A.E., Sun X., Liao W.-H., Rutkowski J.M., de Ferranti S.D. et al. The role of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in nephrotic syndrome-associated hypercholesterolemia. *Circulation.* 2016;134(1):61–72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020912.
50. Leodolter A., Kahl S., Domínguez-Muñoz J.E., Gerards C., Glasbrenner B., Malfertheiner P. Comparison of two tubeless function tests in the assessment of mild-to-moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(12):1335–1338. doi: 10.1097/00042737-200012120-00012.
51. Натальский А.А., Тарасенко С.В., Зайцев О.В., Богомолов А.Ю., Песков О.Д., Кадикова О.А. Качество жизни у больных с хроническим панкреатитом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;157(9):115–120. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-115-120.
52. Shatat F.S., Becton L.J., Woronicki R.B. Hypertension in childhood nephrotic syndrome. *Front Pediatr.* 2019;7:287. doi: 10.3389/fped.2019.00287.
53. Hamasaki Y., Komaki F., Ishikura K., Hamada R., Sakai T., Hataya H. et al. Nephrotoxicity in children with frequently relapsing nephrotic syndrome receiving long-term cyclosporine treatment. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(8):1383–1390. doi: 10.1007/s00467-017-3641-4.
54. Lankisch P.G., Schmidt I., König H., Lehnich D., Knollmann R., Löhr M., Liebe S. Faecal elastase 1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Gut.* 1998;42(4):551–554. doi: 10.1136/gut.42.4.551.
55. Dixit A., Dawra R.K., Dudeja V., Ashok S.K. Role of trypsinogen activation in genesis of pancreatitis. *Pancreapedia.* 2016. doi: 10.3998/panc.2016.25.
56. Ивашкин И.Т., Охлобыстин А.В., Баярмаа Н. Использование метода определения панкреатической эластазы 1 в кале в диагностике хронического панкреатита. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2002;1(1):8–14. Режим доступа: <https://dia-st.ru/ispolzovanie-metoda-opredeleniya-pa/>
57. Domínguez Muñoz J.E. Diagnosis of chronic pancreatitis: functional testing. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(3):233–241. doi: 10.1016/j.bpg.2010.03.008.
58. Винокурова Л.В., Астафьева О.В., Банифатов П.В. Роль фосфолипазы А2 в патогенезе острого и хронического панкреатитов, ее значение в диагностике этих заболеваний. *Российский гастроэнтерологический журнал.* 2001;2(2):72–77.
59. Gumaste V.V. Diagnostic test for acute pancreatitis. *Gastroenterologist.* 1994;2(2):119–130. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8055237/>.
60. Keller J., Loyer P. Diagnosis of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreapedia.* 2015. doi: 10.3998/panc.2015.37.
61. Рылова Н.В. Панкреатическая эластаза в диагностике функциональных и структурных изменений поджелудочной железы у детей. *Практическая медицина.* 2018;2(2):66–69. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/pankreaticheskaya-elastaza-v-diagnostike-funktsionalnyh-i-strukturnykh-izmeneniy-podzheludochnoy-zhelezy-u-detej>.
62. Хасанова С.С., Камилова А.Т., Ахмедова Д.И. Активность фекальной эластазы у недоношенных детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2019;64(5):44–48. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-44-48.
63. Vanga R.R., Tanset A., Sidig S., El-Serag H.B., Othman M.O. Diagnostic performance of measurement of fecal elastase-1 in detection of exocrine pancreatic insufficiency: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(8):1220–1228.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.027.
64. Walkowiak J.A., Lisowska A., Przyslawski J., Grzymislawski M., Krawczynski M., Herzig K.H. Faecal elastase-1 test is superior to faecal lipase test in the assessment of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Arch Pediatr.* 2004;93(8):1042–1045. doi: 10.1111/j.1651-2227.2004.tb02715.x.
65. Leeds J.S., Oppong K., Sanders D.S. The role of fecal elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(7):405–415. doi: 10.1038/nrgastro.2011.91.
66. Пыков М.И., Гуревич А.И., Османов И.М., Галкина Я.А., Полещук Л.А., Балашов В.В. *Детская ультразвуковая диагностика. Т. 1. Гастроэнтерология.* М.: Видар; 2014. 256 с. Режим доступа: <https://shopdon.ru/wa-data/public/site/yzu-book/detskaya-ultrazvukovaya-diagnostika-uchebnik-t1-gastroenterologiya.pdf>.
67. Sato A., Irisawa A., Bhutani M.S., Shibukawa G., Yamabe A., Fujisawa M. et al. Significance of normal appearance on endoscopic ultrasonography in the diagnosis of early chronic pancreatitis. *Endosc Ultrasound.* 2018;7(2):110–118. doi: 10.4103/2303-9027.209870.
68. Ignee A., Jenssen C., Arcidiacono P.G., Hocke M., Möller K., Saftoiu A. et al. Endoscopic ultrasound elastography of small solid pancreatic lesions: a multicenter study. *Endoscopy.* 2018;50(11):1071–1079. doi: 10.1055/a-0588-4941.
69. Kitano M., Yoshida T., Itonaga M., Tamura T., Hatamaru K., Yamashita Y. Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer. *J Gastroenterol.* 2019;54(1):19–32. doi: 10.1007/s00535-018-1519-2.
70. Engjom T., Sangnes D.A., Havre R.F., Erchingen F., Pham K.D., Haldorsen I.S. Diagnostic accuracy of transabdominal ultrasound in chronic pancreatitis. *Ultrasound Med Biol.* 2017;43(4):735–743. doi: 10.1016/j.ultrasmed-bio.2016.11.020.
71. Di Serafino M., Vitale V., Severino R., Barbuti L., Vezzali N., Ferro F. et al. Pediatric ultrasonography of the pancreas: normal and abnormal findings. *J Ultrasound.* 2019;22(3):261–272. doi: 10.1007/s40477-018-0348-8.
72. DiMagna E.P., Go V.L., Summerskill W.H. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med.* 1973;288(16):813–815. doi: 10.1056/NEJM197304192881603.
73. Horstmann O., Nustede R., Schmidt W., Stöckmann F., Becker H. On the role of gastrin-releasing peptide in meal-stimulated exocrine pancreatic secretion. *Pancreas.* 1999;19(2):126–132. doi: 10.1097/00006676-199908000-00004.
74. Manohar M., Verma A.K., Venkateshaiah S.U., Sanders N.L., Mishra A. Pathogenetic mechanisms of pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2017;8(1):10–25. doi: 10.4292/wjgpt.v8.i1.10.

References

- Ishikura K., Yoshikawa N., Nakazato H., Sasaki S., Nakanishi K., Matsuyama T. et al. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(3):459–468. doi: 10.1007/s00467-014-2955-8.
- Ignatova M.S., Dlin V.V. Nephrotic syndrome: past, present and future. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2017;62(6):29–44. (In Russ.) Available at: <https://ped-perinatology.ru/jour/article/view/588/572#>.
- Kildiyarova R.R., Lyubanov Yu.F. *Visual Pediatric Gastroenterology and Hepatology*; 2013. 124 p. (In Russ.) Available at: http://kingmed.info/knigi/Gastroenterologiya/book_2243/Naglyadnaya_detskaya_gastroenterologiya_i_gepatologiya-Kildiyarova_RR_Lobanov_YuF-2013-rar.
- Limarenko M.P., Prokhorov E.V., Borisova T.P. Peculiarities of clinical and morphofunctional disorders of the stomach and duodenum in primary glomerulonephritis in children. *Pediatriya = Pediatrics.* 2004;(6):17–19. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-kliniko-morfofunktsionalnyh-narusheniy-zheludka-i-dvenadtsatiperstnoy-kishki-pri-pervichnom-glomerulonefrite-u-detey>.
- Zokirov N.S., Sergeeva T.V., Shavrov A.A., Klochkov S.A., Panchenko E.L., Ryzkova L.A. Clinical and endoscopic characteristic of gastric and duodenal erosive and ulcerative lesions in children with renal diseases. *Pediatriya = Pediatrics.* 1997;76(6):21–24. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9179473>.
- Zvenigorodskaya L., Samsonova N., Toporkov A. Chronic ischemic disease of digestive organs: Algorithm of diagnostics and treatment. *Farmateka.* 2010;(2):78–82. (In Russ.) Available at: <https://lib.medvestnik.ru/apps/lib/assets/uploads/pharmateca/PDF/7723.pdf>.
- Jae Hyuk Do. Mechanism of severe acute pancreatitis: focusing on development and progression. *Korean J Pancreas Biliary Tract.* 2015;20(3):115–123. doi: 10.15279/kpba.2015.20.3.115.
- Rimarchuk G.V., Tyurina T.K., Vasechkina L.A. Diagnostics and treatment of chronic pancreatitis in children. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & Clinical Gastroenterology.* 2010;(8):92–97. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-hronicheskogo-pankreatita-u-detey>.
- Rimarchuk G.V. Modern diagnostics and therapy of chronic pancreatitis in children. *Gastronevslayn = Gastronevslaine.* 2008;34–42. (In Russ.)
- Raimkulova N.R., Ibragimova Kh.O., Ziyamukhamedov A.N. Dyslipidemia in adolescent patients with nephrotic syndrome. *Moloday uchenyy = Young Scientist.* 2017;(7):149–151. (In Russ.) Available at: <https://moluch.ru/archive/141/39636/>.
- Belmer S.V., Razumovskiy A.Yu., Khavkin A.I. *Diseases of the pancreas in children.* Moscow: Medpraktika-M; 2019. 528 p. (In Russ.)
- Larkins N., Kim S., Craig J., Hodson E. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: an evidence-based update of immunosuppressive treatment in children. *Arch Dis Child.* 2016;101(4):404–408. doi: 10.1136/archdischild-2015-308924.
- Hjorten R., Anwar Z., Reidy K.J. Long-term outcomes of childhood onset nephrotic syndrome. *Front Pediatr.* 2016;4:53. doi: 10.3389/fped.2016.00053.
- Yahiaoui N., Roche M., Aissaoui-Hoffmann N., Keita B.A., Mallaret M. Intravenous methylprednisolone induced acute pancreatitis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(5):645–646. doi: 10.1007/s00228-017-2207-5.
- Zakharova I.N., Kholodova I.N. Enzyme replacement therapy with pancreatin preparation in children with exocrine pancreatic insufficiency. *Farmateka.* 2017;(1):8–13. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/r/article/article/34375>.
- Struyvenberg M.R., Martin M.R., Freedman S.D. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency-breaking the myths. *BMC Med.* 2017;15(1):29. doi: 10.1186/s12916-017-0783-y.
- Pikov M.I., Shavlova L.A., Tebloyeva L.T. Dopplerographic investigation of the pancreatic vessels in children. *Ul'trazvukovaya funktsional'naya diagnostika = Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2001;(2):53–57. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25924360>.
- Dellinger E.P. Pancreatitis and Associated Infections. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2003;5(2):108–118. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2003/2/cmca-2003-t05-n2-p108/>.
- Maev I.V., Kucheryavy Yu.A. *Diseases of the pancreas: practical guide* Moscow; 2009. 736 p. (In Russ.) Available at: http://kingmed.info/knigi/Gastroenterologiya/book_1187/Bolezni_podjeludochnoy_jelezi-Maev_IV_Kucheryavy_YuA-2009-djvu.
- Kislyakov V.A., Uskov Y.I., Gendlin G.E., Tronina O.A., Storozhakov G.I., Lyubova A.E. et al. The choice of tactics and indications for the early onset of renal replacement therapy in patients with acute pancreatitis. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis.* 2010;12(3):197–205. (In Russ.) Available at: <http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=133>.
- Bokova T.A., Koshurnikova A.S., Tereshchenko S.G. Morphological and functional status of upper gastrointestinal tract in children with metabolic syndrome. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine.* 2015;(42):46–50. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2015-42-46-50.
- Antonini F., Pezzilli R., Angelelli L., Macarri G. Pancreatic disorders in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2016;7(3):276–282. doi: 10.4291/wjgp.v7i3.276.
- Singh V.K., Haupt M.E., Geller D.E., Hall J.A., Quintana Diez P.M. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World J Gastroenterol.* 2017;23(39):7059–7076. doi: 10.3748/wjg.v23.i39.7059.
- Lorenzo D., Maire F., Stefanescu C., Gornet J.M., Seksik P., Serrero M. et al. Features of Autoimmune Pancreatitis Associated With Inflammatory Bowel Diseases. GETAID-AIP study group. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(1):59–67. doi: 10.1016/j.cgh.2017.07.035.
- Litvinova M.M., Khafizov K.F., Shipulin G.A., Ayginin A.A., Vinokurova L.V., Nikolskaya K.A. et al. Genetic factors of the development of chronic pancreatitis. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics.* 2018;13(3):29–40. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35418537>.
- Khafizov K.F., Litvinova M.M., Ayginin A.A., Matsay A., Pimkina E.V., Sparanskaya A.S. et al. NGS sequencing as an efficient instrument of molecular genetic diagnostics in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2018;18(45):33–34. doi: 10.1016/j.pan.2018.05.090.
- Sankararaman S., Schindler T., Sferra T. Management of exocrine pancreatic insufficiency in children. *Nutr Clin Pract.* 2019;34 (1 Suppl.): 27–42. doi: 10.1002/ncp.10388.
- Perbtani Y., Forsmak C.E. Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. *F1000Res.* 2019;8:F1000. doi: 10.12688/f1000research.20779.1.
- Guda N.M., Trikudanathan G., Freeman M.L., Trikudanathan. Idiopathic recurrent acute pancreatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(10):720–728. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30211-5.
- Párnitzky A., Mosztbacher D., Zsoldos F., Tóth A., Lásztity N., Hegyi P. et al. Analysis of Pediatric Pancreatitis (APPLE Trial). Pre-Study Protocol of a Multinational Prospective Clinical Trial. *Digestion.* 2016;93(2):105–110. doi: 10.1159/000441353.
- Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., Besselink M., Mayerle J., Lerch M.M. et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017;5(2):153–199. doi: 10.1177/2050640616684695.
- Domschke S., Malfertheiner P., Uhl W., Büchler M., Domschke W. et al. Free fatty acids in serum of patients with acute necrotizing or edematous pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 1993;13(2):105–110. doi: 10.1007/BF02786078.
- Li Y., Hao Y., Owyang C. Diazepam-binding inhibitor mediates feedback regulation of pancreatic secretion and postprandial release of cholecystokinin. *J Clin Invest.* 2000;105(3):351–359. doi: 10.1172/JCI7204.
- Trivedi C.D., Pitchumoni C.S. Drug-Induced Pancreatitis: an Update. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(8):709–716. doi: 10.1097/O1.mcg.0000173929.60115.b4.
- Golay V., Roychowdhary A. Acute pancreatitis in chronic kidney disease – a common but often misunderstood combination. *Ren Fail.* 2012;34(10):1338–1340. doi: 10.3109/0886022X.2012.718951.
- Kawa S., Okazaki K., Kamisawa T., Kubo K., Ohara H., Hasebe O. et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 II Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *J Gastroenterol.* 2014;49(5):765–784. doi: 10.1007/s00535-014-0944-0.
- Tenner S. Drug induced acute pancreatitis: does it exist? *World J Gastroenterol.* 2014;20(44):16529–16534. doi: 10.3748/wjg.v20.i44.16529.
- Mikolasevic I., Milic S., Orlic L., Poropat G., Jakopic I., Franjic N. et al. Metabolic syndrome and acute pancreatitis. *Eur J Intern Med.* 2016;32:79–83. doi: 10.1016/j.ejim.2016.04.004.
- Aljebab F., Choonara I., Conroy S. Systematic review of the toxicity of long-course oral corticosteroids in children. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170259. doi: 10.1371/journal.pone.0170259.
- Pretis N.D., Amodio A., Frullon L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: epidemiology, pathophysiology and clinical management. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(5):649–655. doi: 10.1177/2050640618755002.
- Dobszai D., Matrai P., Gyöngyi Z., Csopor D., Bajor J., Eröss B. Body-mass index correlates with severity and mortality in acute pancreatitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(6):729–743. doi: 10.3748/wjg.v25.i6.729.
- Nango D., Hirose Y., Goto M., Echizen H. Analysis of the association of administration of various glucocorticoids with development of acute pancreatitis using US Food and Drug administration adverse event reporting system (FAERS). *J Pharm Health Care Sci.* 2019;5:5. doi: 10.1186/s40780-019-0134-6.
- Il'chenko A.A. *Biliary pancreatitis. RMZh = RMI.* 2012;(15):803. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Biliarnyy_pankreatit/.

44. Mann O, Kaifi J, Bloechle C, Schneider C.G., Yekebas E, Kluth D. et al. Therapeutic small-volume resuscitation preserves pancreatic microcirculation in acute experimental pancreatitis of graded severity in rats. *Pancreatology*. 2009;9(5):652–661. doi: 10.1159/000212100.
45. Wejnarska K., Kołodziejczyk E., Wertheim-Tysarowska K., Dadalski M., Sobczynska-Tomaszewska A., Kierkus J. et al. The etiology and clinical course of chronic pancreatitis in children with early onset of the disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(6):665–670. doi: 10.1097/MPG.0000000000001414.
46. Beer S., Mössner J. Identical Variants Different Disease Course – Genetics of Chronic Pancreatitis. *Dtsch Med Wochenschr*. 2017;142(9):673–677. (In German) doi: 10.1055/s-0043-100810.
47. Kroner P.T., Mareth K., Raimondo M., Lee D.D., Alsaad A., Aslam N. et al. Acute pancreatitis in advanced chronic kidney disease and kidney transplant recipients: results of a US Nationwide survey. Hypde analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019;3(2):160–168. doi: 10.1016/j.mayocpiq.2019.03.006.
48. Ugolev A.M. *Evolution of digestion and principles of function evolution*. Leningrad; 1985. 544 p. (In Russ.).
49. Haas M.E., Levenson A.E., Sun X., Liao W.-H., Rutkowski J.M., de Ferranti S.D. et al. The role of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in nephrotic syndrome-associated hypercholesterolemia. *Circulation*. 2016;134(1):61–72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020912.
50. Leodolter A., Kahl S., Dominguez-Muñoz J.E., Gerards C., Glasbrenner B., Malfertheiner P. Comparison of two tubeless function tests in the assessment of mild-to-moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(12):1335–1338. doi: 10.1097/00042737-200012120-00012.
51. Natal'skiy A.A., Tarasenko S.V., Zaytsev O.V., Bogomolov A.Yu., Peskov O.D., Kadykova O.A. Quality of life in patients with chronic pancreatitis. *Ekspierimental'naja i klinicheskaia gastroenterologija = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;157(9):115–120. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-115-120.
52. Shatat F.S., Becton L.J., Woroniecki R.B. Hypertension in childhood nephrotic syndrome. *Front Pediatr*. 2019;7:287. doi: 10.3389/fped.2019.00287.
53. Hamasaki Y., Komaki F., Ishikura K., Hamada R., Sakai T., Hataya H. et al. Nephrotoxicity in children with frequently relapsing nephrotic syndrome receiving long-term cyclosporine treatment. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(8):1383–1390. doi: 10.1007/s00467-017-3641-4.
54. Lankisch P.G., Schmidt I., König H., Lehnick D., Knollmann R., Lühr M., Liebe S. Faecal elastase 1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Gut*. 1998;42(4):551–554. doi: 10.1136/gut.42.4.551.
55. Dixit A., Dawra R.K., Dudgeja V., Ashok S.K. Role of trypsinogen activation in genesis of pancreatitis. *Pancreapedia*. 2016. doi: 10.3998/panc.2016.25.
56. Ivashkin I.T., Okhlobystin A.V., Bayarmaa N. The use of pancreatic elastase 1 detection in feces in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii = Clinical Prospects of Gastroenterology, Hepatology*. 2002;(1):8–14. (In Russ.) Available at: <https://www.dia-st.ru/ispolzovanie-metoda-opredeleniya-pa/>
57. Dominguez Muñoz J.E. Diagnosis of chronic pancreatitis: functional testing. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(3):233–241. doi: 10.1016/j.bpg.2010.03.008.
58. Vinokurova L.V., Astafeva O.V., Banifatov P.V. The role of phospholipase A2 in the pathogenesis of acute and chronic pancreatitis and its importance in the diagnosis of these diseases. *Rossiyskiy gastroenterologicheskij zhurnal = Russian Gastroenterological Journal*. 2001;(2):72–77.
59. Gumaste V.V. Diagnostic test for acute pancreatitis. *Gastroenterologist*. 1994;2(2):119–130. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8055237/>.
60. Keller J., Layer P. Diagnosis of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreapedia*. 2015. doi: 10.3998/panc.2015.37.
61. Rylova N.V. Pancreatic elastase in diagnostics of functional and structural changes of the pancreas. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2018;(2):66–69. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/pankreaticheskaya-elastaza-v-diagnostike-funktsionalnyh-i-strukturnykh-izmeneniy-podzheludochnoy-zhelezy-u-detey>.
62. Khasanova S.S., Kamilova A.T., Akhmedova D.I. Fecal elastase activity in premature children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(5):44–48. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-44-48.
63. Vanga R.R., Tanset A., Sidig S., El-Serag H.B., Othman M.O. Diagnostic performance of measurement of fecal elastase-1 in detection of exocrine pancreatic insufficiency: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(8):1220–1228.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.027.
64. Walkowiak J.A., Lisowska A., Przyslawski J., Grzymislawski M., Krawczynski M., Herzig K.H. Faecal elastase-1 test is superior to faecal lipase test in the assessment of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Arch Pediatr*. 2004;93(8):1042–1045. doi: 10.1111/j.1651-2227.2004.tb02715.x.
65. Leeds J.S., Oppong K., Sanders D.S. The role of faecal elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(7):405–415. doi: 10.1038/nrgastro.2011.91.
66. Pykov M.I., Gurevich A.I., Osmanov I.M., Galkina Ya.A., Polishchuk L.A., Balashov V.V. *Pediatric Ultrasound Diagnostics. Vol. 1. Gastroenterology*. Moscow: Vidar; 2014. 256 p. (In Russ.) Available at: <https://shopdon.ru/wa-data/public/site/yuzu-book/detskaya-ultrazvukovaya-diagnostika-uchebnik-t1-gastroenterologiya.pdf>.
67. Sato A., Irisawa A., Bhutani M.S., Shibukawa G., Yamabe A., Fujisawa M. et al. Significance of normal appearance on endoscopic ultrasonography in the diagnosis of early chronic pancreatitis. *Endosc Ultrasound*. 2018;7(2):110–118. doi: 10.4103/2303-9027.209870.
68. Ignee A., Jenssen C., Arcidiacono P.G., Hocke M., Möller K., Saftoiu A. et al. Endoscopic ultrasound elastography of small solid pancreatic lesions: a multicenter study. *Endoscopy*. 2018;50(11):1071–1079. doi: 10.1055/a-0588-4941.
69. Kitano M., Yoshida T., Itonaga M., Tamura T., Hatamaru K., Yamashita Y. Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer. *J Gastroenterol*. 2019;54(1):19–32. doi: 10.1007/s00535-018-1519-2.
70. Engjom T., Sangnes D.A., Havre R.F., Erchinger F., Pham K.D., Haldorsen I.S. Diagnostic accuracy of transabdominal ultrasound in chronic pancreatitis. *Ultrasound Med Biol*. 2017;43(4):735–743. doi: 10.1016/j.ultrasmed-bio.2016.11.020.
71. Di Serafino M., Vitale V., Severino R., Barbuto L., Vezzali N., Ferro F. et al. Pediatric ultrasonography of the pancreas: normal and abnormal findings. *J Ultrasound*. 2019;22(3):261–272. doi: 10.1007/s40477-018-0348-8.
72. DiMaggio E.P., Go V.L., Summerskill W.H. Relations between pancreatic enzyme outouts and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med*. 1973;288(16):813–815. doi: 10.1056/NEJM197304192881603.
73. Horstmann O., Nustede R., Schmidt W., Stöckmann F., Becker H. On the role of gastrin-releasing peptide in meal-stimulated exocrine pancreatic secretion. *Pancreas*. 1999;19(2):126–132. doi: 10.1097/00006676-199908000-00004.
74. Manohar M., Verma A.K., Venkateshaiah S.U., Sanders N.L., Mishra A. Pathogenetic mechanisms of pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017;8(1):10–25. doi: 10.4292/wjgpt.v8.i1.10.

Информация об авторах:

Бекмурзаева Гульфизат Баудиновна, врач-нефролог нефрологического отделения, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; специалист, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115184, Россия, Москва, ул. Большая Татарская, д. 30; e-mail: gulfizat@inbox.ru

Османов Исмаил Магомедтагирович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В.А. Таболина, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; главный врач, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; e-mail: osmanovim@zdrav.mos.ru

Information about the authors:

Gulfizat B. Bekmurzaeva, Nephrologist of the Department of Nephrology, Bashlyeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; specialist, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management; 30, Bolshaya Tatarskaya St., Moscow, 115184, Russia; e-mail: gulfizat@inbox.ru

Ismail M. Osmanov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics named after Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Chief Physician, Bashlyeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail: osmanovim@zdrav.mos.ru