Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н, проф. Таранушенко Т.Е.

Проверила: д.м.н, доцент Панфилова В.Н.

Реферат

На тему: «Врожденная этиология экзокринной недостаточности поджелудочной железы»

Выполнила: врач-ординатор Макарова И.А.

г. Красноярск, 2023 год

Оглавление

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 3](#_Toc136388634)

[Введение 4](#_Toc136388635)

[Муковисцидоз 5](#_Toc136388636)

[Синдром Швахмана-Даймонда 11](#_Toc136388637)

[Синдром Пирсона 15](#_Toc136388638)

[Синдром Йохансона-Близзарда 16](#_Toc136388639)

[Синдром Штейера 16](#_Toc136388640)

[Врожденная изолированная ферментная недостаточность 17](#_Toc136388641)

[Врожденная гипоплазия или агенезия поджелудочной железы 17](#_Toc136388642)

[Выводы 20](#_Toc136388643)

[Список литературы 21](#_Toc136388644)

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЗФТ – заместительная ферментная терапия

КТ – компьютерная томография

МВ – муковисцидоз

МРТ – магнитно-резонансная томография

СП – синдром Пирсона

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭНПЖ – экзокринная недостаточность поджелудочной железы

# Введение

Поджелудочная железа представляет собой смешанную железу внутренней и внешней секреции. Экзокринная часть состоит из ацинарных клеток, которые продуцируют и хранят ферменты поджелудочной железы и клеток протоков, секретирующие панкреатический сок и электролиты. Пищеварительные проферменты поступают в просвет двенадцатиперстной кишки, где они активируются и обеспечивают переваривание питательных веществ. Внешнесекреторная функция поджелудочной железы при рождении незрелая.  Активность панкреатической амилазы практически отсутствует у недоношенных и доношенных новорожденных, и остается низкой в ​​течение первого года жизни, постепенно достигая взрослых значений примерно к трем годам жизни. Активность трипсина и липазы заметно ниже (в 10 и 20 раз соответственно) при рождении, но постепенно достигает значений как у взрослых в течение первого года жизни. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) обычно диагностируется у младенцев с клиническими признаками мальабсорбции, такими как задержка развития, хроническая диарея, анемия или гипоальбуминемия. Фекальная эластаза-1 является наиболее частым тестом, используемым для выявления пациентов с недостаточностью поджелудочной железы.

Хотя с ЭНПЖ может быть проявлением различных заболеваний, большинство из них являются синдромальными и встречаются крайне редко. Этиологию врожденной ЭНПЖ можно разделить на 3 группы в зависимости от основных патофизиологических механизмов: связанные с экзокринным повреждением ткани поджелудочной железы, гипоплазией или агенезией поджелудочной железы, изолированным дефицитом ферментов. Кистозный фиброз (МВ) представляет собой наиболее частую причину наследственного ЭНПЖ (90–95%), за которым следует синдром Швахмана-Даймонда (СШД, ~4%).

# Муковисцидоз

Недостаточность поджелудочной железы является наиболее частым желудочно-кишечным осложнением муковисцидоза (МВ), поражающим примерно 85% пациентов, которое может проявиться в любом возрасте [1]. Основные последствия недостаточности поджелудочной железы связаны с нарушением всасывания жиров, что вызвано снижением продукции ферментов поджелудочной железы. В результате пациенты это может привести к развитию стеатореи, недостаточности питания и дефицита жирорастворимых витаминов.

Недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы присутствует с рождения примерно у двух третей пациентов с муковисцидозом. Еще у 20–25 % развивается недостаточность поджелудочной железы в течение первых нескольких лет жизни, так что у большинства детей мальабсорбция жира проявляется к годовалому возрасту. Заболевание поджелудочной железы имеет тенденцию к прогрессированию, и может в итоге проявиться у 85% пациентов с муковисцидозом.

Симптомы ЭНПЖ включают: стеаторею, характеризующуюся частым, обильным масленистым стулом с неприятным запахом, задержкой роста и плохой прибавкой в ​​весе из-за мальабсорбции жира и белка. У пациента с установленным диагнозом муковисцидоза диагноз панкреатической недостаточности обычно может быть установлен на основании клинических симптомов, положительного ответа на заместительную терапию панкреатическими ферментами и/или лабораторных исследований. У младенцев с тяжелой нелеченой ЭНПЖ иногда наблюдаются отеки, гипопротеинемия, потеря электролитов и анемия, обусловленные нарушением всасывания макро- и микроэлементов. У таких детей также могут быть симптомы, вызванные дефицитом жирорастворимых витаминов A, D, E и K. Дефицит витамина К может проявляться в виде коагулопатии и дефицит витамина D в виде рахита.

**Патогенез**

Нарушение функционирования гена CFTR (регулятор трансмембранной проводимости CF) приводит к нарушению транспорта хлоридов, натрия и бикарбонатов. В результате вода не диффундирует из клетки в слой слизи, что приводит к образованию вязкого эпителиального секрета. Образующаяся богатая белком вязкая экзокринная жидкость сгущается в проксимальных протоках поджелудочной железы, что приводит к их обструкции.

Обструкция протока поджелудочной железы начинается во внутриутробном периоде, уже во втором триместре беременности. Функционирующие ацинарные клетки постепенно замещаются жировой, а затем и фиброзной тканью. У пациентов с недостаточностью поджелудочной железы снижены или отсутствуют уровни панкреатической амилазы, липазы, колипазы и фосфолипаз. Однако они имеют повышенную или нормальную выработку амилазы слюны и щеточной каймы, лингвальных липаз.

Из-за дисфункции белка CFTR у пациентов с муковисцидозом также снижается количество бикарбоната в секрете поджелудочной железы, что может дополнительно способствовать дефициту ферментативной активности, поскольку оставшиеся ферменты могут не функционировать оптимально в кислой среде.

Кроме того, у пациентов с муковисцидозом могут быть первичные нарушения метаболизма жирных кислот, что было отмечено при биопсии тканей.

**Клинические проявления**

МВ, который не диагностирован при скрининге новорожденных, обычно диагностируется при задержке роста у детей или белково-энергетической недостаточности, проявляющейся в возрасте до одного года. Клинически дефицит белка и жира не возникает до тех пор, пока не будет утрачено более 90 процентов функции поджелудочной железы.

Для пациентов с недостаточностью поджелудочной железы характерен частый, обильный, зловонный стул, который может быть маслянистым. Дети старшего возраста также могут предъявлять жалобы на то, что их стул плавает или прилипает к унитазу (что свидетельствует о высоком содержании жира). Эти особенности могут быть не столь очевидны у младенцев, поскольку у них исходно характер стула варьируется. Также у детей с ЭНПЖ отмечается метеоризм.

**Диагностика**

Поскольку различные факторы могут способствовать задержке роста и абдоминальным симптомам, необходимо провести оценку недостаточности поджелудочной железы (например, анализ фекальной эластазы или сбор фекального жира), чтобы документально подтвердить необходимость заместительной терапии ферментами поджелудочной железы (ЗФТ).

Для первоначальной диагностики недостаточности поджелудочной железы при муковисцидозе предпочтительным подходом является измерение фекальной эластазы. Количественное измерение жира в стуле более чувствительно, но по точности уступает определению фекальной эластазы. Функцию поджелудочной железы также можно оценить непосредственно, выполнив тест на стимуляцию секретином при эндоскопии. Однако этот тест является инвазивным, ресурсозатратным и обычно не используется.

Анализ на обнаружение фекальной эластазы не требует прекращения ЗФТ и может быть выполнен на одном образце стула, который не требует специального хранения. Значение фекальной эластазы менее 200 мкг/г указывает на недостаточность поджелудочной железы. Этот анализ **бесполезен** в качестве контроля эффективности ЗФТ или для корректировки дозы, поскольку он является оценкой функции поджелудочной железы, а не оценкой мальабсорбции жира.

Измерения фекального химотрипсина или липазы также можно использовать для диагностики недостаточности поджелудочной железы, но они менее чувствительны, чем фекальная эластаза. Для этих тестов необходимо воздержаться от ЗФТ за несколько дней до тестирования, в то время как для тестирования фекальной эластазы в этом нет необходимости

Оценку наличия жира в кале можно использовать для начальной диагностики недостаточности поджелудочной железы, но данный метод часто не информативен. Тем не менее, при необходимости для мониторинга ответа на терапию ЗФТ иногда используется тест на определение жира в кале.

Прямые тесты функции поджелудочной железы более точны, по сравнению с непрямыми, но требуют эндоскопического вмешательства [2]. Таким образом, они редко подходят для первоначальной диагностики или мониторинга недостаточности поджелудочной железы у пациентов с муковисцидозом, за исключением редких случаев, когда непрямые тесты или эмпирические исследования ЭНПЖ неудостоверны. Эти тесты заключаются в сборе дуоденального содержимого до и после стимуляции поджелудочной железы секретином. Механизм теста заключен в том, что секретин вызывает секрецию жидкости, богатой бикарбонатами и ферментами, из поджелудочной железы. Пиковая концентрация бикарбоната менее 80 мэкв/л свидетельствует об экзокринной недостаточности поджелудочной железы.

**Лечение**

Недостаточность поджелудочной железы при муковисцидозе необратима и требует пожизненной терапии ферментами поджелудочной железы. Предварительные данные свидетельствуют о том, что модуляторы трансмембранного регулятора проводимости могут быть эффективны для предотвращения, отсрочки или, возможно, обращения вспять недостаточности поджелудочной железы, когда они начинаются в раннем детстве.

Основойлечения недостаточности поджелудочной железы при муковисцидозе является заместительная терапия ферментами поджелудочной железы ЗФТ. Ферменты поджелудочной железы представляют собой экстракты поджелудочной железы свиньи, содержащие различные количества липазы, протеазы и амилазы. ЗФТ улучшает абсорбцию фекального жира у большинства пациентов с недостаточностью поджелудочной железы. Это было продемонстрировано в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у детей и взрослых с тяжелой недостаточностью поджелудочной железы, в котором ЗФТ снижала экскрецию жира с калом (45,4 против 4,1 г/сут) и повышала коэффициент всасывания жира, а также снижала частоту стула [3]. По результатам нескольких исследований предполагается, что подавление желудочной кислоты повышает эффективность ЗФТ при МВ, но большинство доказательств низкого качества [4,5].

ЗФТ показана следующим пациентам:

1. Подтвержденная недостаточность поджелудочной железы

2. Высокое клиническое подозрение на недостаточность поджелудочной железы (включая мутации гена CFTR , которые, как известно, связаны с недостаточностью поджелудочной железы)

3. Лабораторные признаки аномальной функции поджелудочной железы (например, значения эластазы в кале менее 200 мкг/г или повышенное содержание жира в кале)

Большинство препаратов ферментов поджелудочной железы состоят из капсул, содержащих микросферы. Дети старшего возраста и взрослые обычно проглатывают капсулу целиком. Детям младшего возраста и младенцам капсулу открывают и смешивают микросферы с пищей. Пища должна быть мягкой, чтобы ее не требовалось пережевывать, и должна быть относительно кислой, чтобы избежать растворения кишечнорастворимой оболочки (например, яблочное пюре, желатин, пюре из абрикосов, бананы или сладкий картофель).

Препараты ЗФТ обычно следует принимать перед едой; некоторые клиницисты советуют давать часть дозы в середине приема пищи.

Начальная доза для детей младше четырех лет составляет 1000 единиц липазы/кг массы тела на один прием пищи; для детей старше четырех лет начальная доза составляет 500 единиц липазы/кг массы тела за один прием пищи. Меньшие дозы (например, от половины до трех четвертей дозы, принимаемой во время еды) обычно назначаются для перекусов между приемами пищи, содержащих жир. Доза ЗФТ увеличивается в зависимости от симптомов недостаточности поджелудочной железы до максимальной дозы 2500 единиц липазы/кг массы тела за один прием пищи.

Для младенцев, которые принимают известное количество смеси, или для пациентов, получающих кормление через зонд, доза начинается примерно с 2000 единиц липазы/120 мл смеси или на одно кормление грудью (примерно 1600 единиц липазы/г жира, поступающего в организм в день). Доза может быть скорректирована до 2500 единиц липазы/кг массы тела на одно кормление, при этом максимальная суточная доза составляет 10 000 единиц липазы/кг [6].

Несмотря на оптимизированную замену ферментов поджелудочной железы, существует остаточная мальабсорбция жира. Считается, что эта остаточная мальабсорбция жира связана со снижением поглощения длинноцепочечных жирных кислот кишечником, а не результатом снижения липолиза, опосредованного ферментами поджелудочной железы. В настоящий момент разработана добавка со структурированной липидной матрицей (Encala), которая содержит лизофосфатидилмоноглицериды и незаменимые жирные кислоты и не требует липазы для переваривания/всасывания жирных кислот. В рандомизированном исследовании у пациентов с тяжелой остаточной мальабсорбцией жира, несмотря на ЗФТ и диету, эта добавка улучшала коэффициент абсорбции жира, профиль жирных кислот плазмы и рост [7] . Она представляет собой единственное неферментативное лечение мальабсорбции жиров при муковисцидозе.

Длительный контакт ферментных добавок со слизистой оболочкой полости рта может вызвать язвы, особенно в порошкообразной форме. Чтобы предотвратить это осложнение, дети должны научиться глотать капсулы как можно раньше; некоторые могут освоить эту технику уже в возрасте трех-четырех лет. Когда необходимо открыть капсулы для доставки фермента детям младшего возраста, микросферы следует вводить с пищей (например, с яблочным пюре), даже у детей грудного возраста. После еды необходимо осмотреть ротовую полость и при необходимости прополоскать ее водой, молоком или смесью, чтобы удалить шарики препарата, прилипшие к слизистой оболочке полости рта.

# Синдром Швахмана-Даймонда

Синдром Швахмана-Даймонда (СШД) представляет собой редкий наследственный синдром недостаточности костного мозга, характеризующийся экзокринной дисфункцией поджелудочной железы, цитопенией и аномалиями кость.

**Патогенез**

Большинство пациентов с СШД имеют мутации в гене SBDS или других генах, влияющих на биогенез рибосом и митоз [8].

Биаллельные патогенные варианты SBDS присутствуют по меньшей мере у 80–90% больных. SBDS кодирует высококонсервативный белок из 250 аминокислот, участвующий в биогенезе рибосом и митозе, который экспрессируется во всех тканях человека. SBDS также стабилизирует митотическое веретено, и его потеря в гемопоэтических предшественниках может способствовать высокой частоте хромосомных аномалий в гемопоэтических клетках [4].

**Эпидемиология**

Распространенность СШД четко не определена, но популяционные оценки предполагают частоту двуаллельных мутаций SBDS от 1 на 1:153 000 до 168 000 живорождений. Сообщается, что соотношение мужчин и женщин составляет 1,7:1. Хотя СШД встречается редко, он является одним из наиболее распространенных наследственных синдромов недостаточности костного мозга (IBMFS)

**Клинические проявления**

СШД представляет собой врожденное мультисистемное заболевание, обычно характеризующееся триадой: экзокринной дисфункции поджелудочной железы, цитопенией (особенно нейтропенией) и аномалиями костей. Однако появление молекулярной детекции выявило широкий и изменчивый фенотипический спектр, который включает в себя отдельные признаки триады и более тонкие или клинически незаметные находки.

Классически СШД проявляется в младенчестве или раннем детстве задержкой развития, стеатореей, рецидивирующими инфекциями и/или задержкой роста; почти все больные дети имеют интермиттирующую или стойкую нейтропению. У новорожденные классических проявлений СШД не наблюдается, но ранние проявления, о которых сообщалось, включают опасные для жизни инфекции, недостаточность костного мозга, апластическую анемию, удушающую торакальную дистрофию из-за ограничения движения грудной клетки и тяжелую спондило-метафизарную хондродисплазию [9].

Нейтропения является наиболее распространенной цитопенией при СШД, а у некоторых пациентов наблюдается макроцитарная анемия и/или тромбоцитопения.

Нейтропения (абсолютное число нейтрофилов [ANC] <1500 клеток/мкл) является наиболее частым гематологическим признаком СШД и обычно начинается в раннем возрасте. Пациенты с СШД имеют повышенный риск инфекции из-за нейтропении и аномальной функции нейтрофилов. Инфекции, связанные с СШД, могут быть опасными для жизни, особенно у маленьких детей. Количество ретикулоцитов обычно неадекватно низкое, а эритроциты обычно макроцитарные, но могут быть и нормоцитарными. Тромбоцитопения обычно легкая; тяжелая тромбоцитопения и кровотечения редки при отсутствии злокачественного прогрессирования.

Лица с СШД подвержены повышенному пожизненному риску развития миелодиспластического синдрома и острого миелоидного лейкоза, но скорость злокачественной трансформации четко не определена. Прогноз для пациентов с СШД, у которых развивается острый миелоидный лейкоз, неблагоприятный.

 Экзокринная дисфункция поджелудочной железы распространена при СШД и часто проявляется на первом году жизни стеатореей и задержкой развития; по неясным причинам эти проявления со временем могут пройти; у некоторых больных возникают запоры. Лабораторные и визуализирующие исследования могут выявить малозаметные субклинические эффекты. Сахарный диабет и эндокринная дисфункция поджелудочной железы не связаны с СШД.

Проявления дисфункции поджелудочной железы могут варьироваться от бессимптомных до тяжелых дисфункций, включая стеаторею, нарушение всасывания питательных веществ и задержку физического развития.  У многих детей функция поджелудочной железы с возрастом улучшается настолько, что это позволяет прекратить ЗМТ.

Механизм дисфункции поджелудочной железы не до конца ясен. Предполагается, что дефект связан с панкреатической ацинарной аплазией; гистопатология выявляет небольшое количество ацинарных клеток и обширную жировую инфильтрацию, но нормальную архитектуру протоков и островки Лангерганса. Подобный ацинарный дефект был обнаружен в околоушных железах пациентов с СШД [10]. Биопсия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта выявила воспаление двенадцатиперстной кишки более чем у половины пациентов с СШД, что позволяет предположить наличие энтеропатического компонента мальабсорбции.

Визуализация поджелудочной железы (например, УЗИ, компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ)) может визуализировать маленькую, сморщенную поджелудочную железу, липоматоз или жировое замещение. У некоторых пациентов патологические изображения поджелудочной железы появляются только со временем. Лабораторные исследования могут выявить субклинические проявления дисфункции поджелудочной железы. В одном исследовании у 82% пациентов был низкий уровень фекальной эластазы, сывороточного трипсиногена или панкреатической изоамилазы [11].

Так же СШД часто проявляется различными скелетными аномалиями: включая низкий рост, остеопению, метафизарную дисплазию, грудную/реберную и тазовую дистрофии, укорочение рук и ног, удвоение дистальных отделов первого пальца [11[]](https://www.uptodate.com/contents/shwachman-diamond-syndrome/abstract/28,30,73).

Гепатомегалия и дисфункция печени могут наблюдаться у детей, но, как правило, проходят с возрастом. Дисфункция проявляется повышенным уровнем трансаминаз в сыворотке, гепатомегалией, стеатозом, воспалением и повышенным уровенем желчных кислот. Подобно дисфункции поджелудочной железы, дисфункция печени может самокупироваться с возрастом ребенка. В серии из 12 человек с СШД, у которых были нарушение функции печени, невелировались к пяти годам, и никаких дополнительных изменений со стороны печени не развивалось во время длительного наблюдения во взрослом возрасте [12] .

У пациентов с СШД сообщается о множестве других врожденных аномалий, включая аномалии мочевыводящих путей, расщепление неба, мальротацию кишечника, неперфорированный задний проход, аномалии глаз и ушей, мальформацию Арнольда-Киари и эктопию миндалин мозжечка.

**Лабораторные исследования**

Скрининговые лабораторные исследования включают:

* общий анализ крови с дифференциальным и подсчетом тромбоцитов, подсчетом ретикулоцитов и обзором мазка крови.
* во время оценки причины цитопении могут быть выполнены аспирация костного мозга и биопсия. Исследование костного мозга должно включать микроскопию и кариотип и/или флуоресцентную гибридизацию in situ, чтобы исключить другие заболевания костного мозга и оценить кариотипические аномалии, связанные с СШД.
* оценка экзокринной дисфункции поджелудочной железы может включать: низкие концентрации панкреатической изоамилазы в сыворотке (возраст ≥3 лет и с поправкой на возраст), низкий уровень фекальной эластазы

Проведение генетического тестирования необходимо для постановки диагноза СШД, подтверждения клинического диагноза СШД, исключения других нарушений при дифференциальной диагностике и тестирования клинически здоровых членов семьи.

**Лечение недостаточности поджелудочной железы**

Принципы лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы при данном синдроме не отличаются от лечения при МВ или других синдромах с ЭНПЖ. При необходимости следует восполнять дефицит жирорастворимых витаминов (A, D, E и K) и дефицитных минералов.

# ****Синдром Пирсона****

Синдром Пирсона (СП) - очень редкая митохондриальная цитопатия с распространенностью <1/1 000 000, представляет собой врожденное мультисистемное заболевание, связанное с недостаточностью костного мозга, экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, лактоацидозом и задержкой развития.

Синдром Пирсона вызывается аномалиями митохондриальной ДНК. Гистопатология поджелудочной железы пациентов характеризуется гибелью ацинарных клеток, которые замещаются соединительной тканью и кровеносными сосудами. Клетки протоков и островки Лангерганса практически не изменены. Однако функциональные тесты поджелудочной железы показывают не только снижение ацинарной функции, но и нарушение секреции жидкости и электролитов. Характерными клиническими проявлениями синдрома Пирсона являются рефрактерная сидеробластная анемия и вакуолизация клеток костного мозга. [13]

У пациентов с синдромом Пирсона ЭНПЖ всегда развивается младенчестве. Диагноз дополнительно подтверждается повышенным соотношением лактата/пирувата и кетоновых тел в сыворотке. Многие пациенты с синдромом Пирсона умирают в младенчестве. Как и при СШД, у пациентов с синдромом Пирсона в раннем возрасте наблюдаются цитопении и/или внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы. В отличие от СШД, дети с синдромом Пирсона имеют нормальную клеточность костного мозга, кольцевые сидеробласты и вакуолизацию предшественников костного мозга; фиброз поджелудочной железы, а не липоматоз; отсутствие костных поражений.

Генетическое тестирование выявляет дефекты митохондриальных генов (например, смежные делеции и/или дупликации генов).

Ведение пациентов в основном основано на симптоматическом лечении ЭНПЖ (ФЗТ и добавление жирорастворимых витаминов), панцитопении (фолиевая кислота, переливание крови) и, хотя нет достоверных доказательств, но некоторые авторы предлагают включать поддержание митохондриальной цепью транспорт электронов (L-карнитин, кофермент Q).

# ****Синдром Йохансона-Близзарда****

Синдром Йохансона-Близзарда представляет собой аутосомно-рецессивное конституциональное заболевание, связанное с экзокринной дисфункцией поджелудочной железы, нарушением роста, умственной отсталостью, нейросенсорной тугоухостью и различными дисморфическими признаками, с распространенностью 1/250 000. Генетическое тестирование выявляет у таких детей мутацию гена UBR1. Характерными признаками синдрома являются ЭНПЖ и гипо- или аплазия крыльев носа. ЭНПЖ диагностируется у детей до года и не купируется с течением времени. Поскольку экспрессия UBR1 повсеместна, могут быть затронуты все органы. К другим характерным признакам относятся черепно-лицевые аномалии (аномалии зубного ряда, дефекты кожи головы, микроцефалия, расщелина неба), низкий рост, задержка развития, врожденные пороки сердца, дисфункция эндокринных желез (гипотиреоз, сахарный диабет), повышение ферментов печени, аномалии мочеполовой системы и почек.

Лечение ЭНПЖ у пациентов с данным синдромом включает ЗФТ и прием жирорастворимых витаминов. С возрастам детям необходим контроль функций эндокринных желез и заместительное лечение гормональными препаратами.

# Синдром Штейера

Синдром Штейера является редким мультисистемным аутосомно-рецессивным заболеванием, вызванным двуаллельными мутациями в гене COX4I2 , кодирующем компонент цитохром-с-оксидазы, терминальный фермент митохондриальной дыхательной цепи.

Характерными признаками заболевания являются: внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, дизэритропоэтическая анемия и гиперостоз свода черепа. На сегодняшний день было описано 4 пациента с этим заболеванием, у всех из которых наблюдалась задержка развития и стеаторея вскоре после рождения [15]. При визуализации у пациентов с данными синдромом отмечается атрофия тканей и жировая дистрофия поджелудочной железы.

Лечение заболевания в основном основано на симптоматическом лечении ЭНПЖ (добавка ферментов поджелудочной железы и жирорастворимых витаминов) и повторяющихся трансфузиях при анемии.

# Врожденная изолированная ферментная недостаточность

Врожденный дефицит липазы поджелудочной железы является исключительной моноферментной причиной ЭНПЖ. Заболевание возникает в результате биаллельных мутаций в гене PNLIP. Во всем мире было описано всего несколько пациентов с этим заболеванием.

Переваривание жиров зависит от совместного действия панкреатической липазы, колипазы и солей желчных кислот. В двенадцатиперстной кишке триглицериды эмульгируются солями желчных кислот. Колипаза позволяет липазе закрепляться на поверхности липидных мицелл и гидролизовать длинноцепочечные триглицериды пищевых продуктов до свободных жирных кислот и моноацилглицеролов. Основным клиническим симптомом является стеаторея, и лечение состоит из ЗФТ.[14]

# Врожденная гипоплазия или агенезия поджелудочной железы

У небольшого числа детей наблюдается изолированная или синдромальная агенезия поджелудочной железы и последующая экзокринная и эндокринная недостаточность поджелудочной железы, связанная с мутациями в генах, кодирующих транскрипционные факторы, играющие критическую роль в ранней судьбе клеток и развитии поджелудочной железы. Агенезия поджелудочной железы вызывается биаллельными мутациями в гене PDX1, факторе транскрипции, имеющем решающее значение для развития поджелудочной железы. У гетерозиготных пациентов развивается диабет типа 4 с началом в зрелом возрасте (MODY4). [14]

# 

# Выводы

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы редкое нарушение поджелудочной железы у детей, не смотря на это клиницист должен знать основные причины и лечение данной патологии. Совершенствование генетики в настоящий момент позволило установить этиологию врожденной ЭНПЖ у большинства больных. Эти успехи привели к лучшему пониманию взаимосвязи между этими генными мутациями и патофизиологическими механизмами, ведущими к изменению функции поджелудочной железы. Еще десять лет назад лечение ЭНПЖ было в основном симптоматическим. С тех пор открытие таргетных методов лечения муковисцидоза порождает много надежд на замедление снижения экзокринной функции у пациентов и возможно открытие в дальнейшем методов лечения у других пациентов с нарушение ЭНПЖ. Разработка специфических методов лечения других редких причин экзокринной недостаточности поджелудочной железы остается актуальной и серьезной задачей.

# 

# Список литературы

1. Cystic Fibrosis Foundation. 2021 Patient Registry: Annual Data Report. Available at: https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf (Accessed on November 10, 2022).

2. Horvath K, Mehta DI, Hill ID. Assessment of Exocrine Pancreatic Function During Endoscopy in Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2019; 68:768.

3. Stern RC, Eisenberg JD, Wagener JS, et al. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. Am J Gastroenterol 2000; 95:1932.

4. Ng SM, Moore HS. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2021; 4:CD003424.

5. Proesmans M, De Boeck K. Omeprazole, a proton pump inhibitor, improves residual steatorrhoea in cystic fibrosis patients treated with high dose pancreatic enzymes. Eur J Pediatr 2003; 162:760.

6. Cystic Fibrosis Foundation, Borowitz D, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. J Pediatr 2009; 155:S73.

7. Stallings VA, Tindall AM, Mascarenhas MR, et al. Improved residual fat malabsorption and growth in children with cystic fibrosis treated with a novel oral structured lipid supplement: A randomized controlled trial. PLoS One 2020; 15:e0232685.

8. Bessler M, Mason PJ, Link DC, Wilson DB. Inherited bone marrow failure syndromes. In: Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood, 8th ed, Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG (Eds), Saunders Elsevier, Philadelphia 2015. Vol 1, p.182.

9. Nishimura G, Nakashima E, Hirose Y, et al. The Shwachman-Bodian-Diamond syndrome gene mutations cause a neonatal form of spondylometaphysial dysplasia (SMD) resembling SMD Sedaghatian type. J Med Genet 2007; 44:e73.

10. Stormon MO, Ip WF, Ellis L, et al. Evidence of a generalized defect of acinar cell function in Shwachman-Diamond syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 51:8.

11. Myers KC, Bolyard AA, Otto B, et al. Variable clinical presentation of Shwachman-Diamond syndrome: update from the North American Shwachman-Diamond Syndrome Registry. J Pediatr 2014; 164:866.

12. Toiviainen-Salo S, Durie PR, Numminen K, et al. The natural history of Shwachman-Diamond syndrome-associated liver disease from childhood to adulthood. J Pediatr 2009; 155:807.

13. Farruggia P, Di Marco F, Dufour C. Pearson syndrome. Expert Rev Hematol. (2018) 11:239–46. 10.1080/17474086.2018.1426454

14. Scheers I, Berardis S. Congenital etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. Front Pediatr. 2022 Jul 22;10:909925. doi: 10.3389/fped.2022.909925. PMID: 35935370; PMCID: PMC9354839.

15. Shteyer E, Saada A, Shaag A, Al-Hijawi FA, Kidess R, Revel-Vilk S, et al. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы, дизэритропоэтическая анемия и гиперостоз свода черепа вызываются мутацией в гене COX4I2 . Am J Hum Genet. (2009) 84 :412–7. 10.1016/j.ajhg.2009.02.006

16. UpToDate; 2023. www.uptodate.com