

Диагностика синдрома мальабсорбции у детей по гормональным и ферментным показателям

Ю.Г.Мухина³, Л.Л.Вахрушева¹, Н.П.Микаелян², Е.К.Кургашева³,
С.В.Бельмер³, Т.В.Гасилина³, А.Е.Гурина²

¹Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, НИЛ патологии сердечно-сосудистой системы, Москва

(зав. лабораторией – д.м.н. С.Д.Михайлова);

²Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра биологической химии лечебного факультета, Москва

(зав. кафедрой – чл.-кор. РАМН, проф. А.А.Терентьев);

³Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра детских болезней №2 педиатрического факультета, Москва

(зав. кафедрой – проф. Ю.Г.Мухина)

Обследование 54 детей с синдромом мальабсорбции (при целиакии и лактазной недостаточности) в динамике заболевания показало, что для тяжелого течения синдрома характерно уменьшение в сыворотке крови уровней гормонов инсулина, кортизола, тироксина и энтерогормона гастрина. В острую фазу болезни у значительной части детей имеется склонность к скрытым гипогликемиям из-за нарушения кишечного всасывания глюкозы. У этих больных повышается уровень контринсулиновых гормонов – адренокортикотропного и соматотропного. Для острой фазы болезни характерно также усиление активности ферментов трипсина и липазы крови. По мере выздоровления детей измененные показатели постепенно нормализуются.

Ключевые слова: целиакия, лактазная недостаточность, гормоны, ферменты

Malabsorption syndrome diagnostics in children by hormonal and enzymatic parameters

Yu.G.Mukhina³, L.L.Vakhrusheva¹, N.P.Mikaelyan², E.K.Kurgasheva³,
S.V.Belmer³, T.V.Gasilina³, A.E.Gurina²

¹N.I.Pirogov Russian State Medical University, Research Laboratory of Cardio-Vascular Pathology, Moscow
(Head of the Laboratory – DMSci, S.D.Mikhaylova);

²N.I.Pirogov Russian State Medical University, Department of Biological Chemistry of Medical Faculty, Moscow
(Head of the Department – Corr. Member of RAMS, Prof. A.A.Terentyev);

³N.I.Pirogov Russian State Medical University, Department of Children Diseases N 2 of Pediatric Faculty, Moscow
(Head of the Department – Prof. Yu.G.Mukhina)

Examination of 54 children with the malabsorption syndrome (with celiac disease and lactase deficiency) in the disease dynamics showed that the syndrome's severe course was characterized by decreased levels of insulin, cortisol, thyroxine and gastrin in blood serum. At the disease's acute phase, a considerable part of children were predisposed to latent hypoglycemia caused by glucose malabsorption. Those patients had increased levels of counter-insulin hormones: adrenocorticotrophic and somatotrophic. The acute phase was also characterized by the increased activity of trypsin enzymes and hemolipase. The changed parameters gradually came to normal in the course of recovery.

Key words: celiac disease, lactase deficiency, hormones, enzymes

Для корреспонденции:

Микаелян Нина Погосовна, доктор биологических наук, профессор кафедры биологической химии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 434-6574

Статья поступила 21.04.2009 г., принята к печати 31.03.2010 г.

Заболевания, сопровождающиеся развитием синдрома нарушенного кишечного всасывания, занимают важное место среди всей неинфекционной гастроэнтерологической патологии в детском возрасте [1]. Они приводят к нарушению физического развития ребенка с формированием тяжелых расстройств обмена веществ. В своей практической деятельности врачи сталкиваются со значительными

сложностями при диагностике этих заболеваний, вместе с тем точность диагностики крайне необходима для назначения адекватной терапии [2–5]. Применяемая в настоящее время схема обследования детей с синдромом мальабсорбции (СМА) требует проведения большого количества анализов, что затрудняет ее широкое использование вне специализированных стационаров и особенно в поликлинических условиях при обследовании детей на этапах эволюции болезни. Рекомендуется использование нагрузочных тестов (D-ксилозного, с лактозой, с глюкозой), исследование биоптатов слизистой тонкого кишечника [6–8]. Но проведение нагрузок может неблагоприятно отразиться на состоянии больных с лактазной мальабсорбцией и иметь противопоказания у детей, страдающих сахарным диабетом или нарушением углеводной толерантности [9]. Исследование биоптатов и смывов слизистой оболочки тонкой кишки, конечно, обладает значительной информативностью, но совершенно очевидно, что повторное проведение эндоскопического обследования с взятием биоптатов слизистой оболочки в динамике наблюдения не может широко применяться в поликлинических условиях, особенно в период ремиссии (еще и по этическим критериям). Предлагаемое исследование крови на уровне инсулина и глюкозы [10] недостаточно для оценки этапа эволюции синдрома мальабсорбции, точной диагностики фазы болезни и тяжести ее течения. Оценка тяжести патологического процесса только по определению ферментов крови [11] не позволяет точно определить фазу болезни, т.к. показатели гидролитической и антипротеиназной активности крови не восстанавливаются до нормы в период неполной ремиссии. Для профилактики прогрессирования СМА у детей необходима ранняя его диагностика с определением фазы и тяжести течения болезни для своевременного выбора адекватного лечения.

Целью исследования была разработка информативного и обладающего прогностической значимостью диагностического скрининга, основанного на комплексном определении уровня ряда гормонов (инсулина, АКТГ, СТГ, кортизола, гастрин) и ферментов поджелудочной железы в крови, позволяющего быстро оценить состояние больного для последующего выбора адекватной коррекции нарушений.

Пациенты и методы

Обследовано 54 ребенка с целиакией и лактазной недостаточностью, 20 из них – в динамике, сроки катмнеза – от 2 до 5 лет.

Клинические проявления острой фазы целиакии характеризовались следующими симптомами: стул приобретал сероватый блестящий оттенок, с резким запахом, увеличивался в объеме; отмечалось снижение массы тела, зависящее от своевременности начала лечения, отставание в росте, нарушение психомоторного развития. Кожа становилась сухой, бледной, тургор тканей снижался, отмечались рахитоподобные изменения костей, полигиповитаминозы, увеличение размеров печени, иногда – отеки, судороги. В фазе ремиссии большинство указанных симптомов отсутствовало. Важнейшими критериями начала ремиссии являются улучшение общего состояния, восстановление двигательных навыков и нормализация психического развития.

Отмечается нарастание массы тела, нормализация стула. При лактазной недостаточности у детей, у которых заболевание проявилось с первых дней жизни, имелся первичный дефицит лактазы; у тех детей, у которых заболевание начиналось в более поздние сроки, имела место физиологическая или патологическая супрессия фермента. Практически у всех детей после употребления молока отмечалось обострение заболевания.

У детей с СМА в остром периоде общеклиническая диагностика затруднена и не представляется возможным вычленивать из картины заболевания панкреатические симптомы. Корреляции между данными пальпаторного обследования и ультразвукового исследования (УЗИ) не отмечается. При УЗИ в острой фазе целиакии выявлена высокая частота поражения поджелудочной железы – 87%; в фазе ремиссии и при лактазной недостаточности частота поражения ниже, но характерны высокая частота и степень нарушения со стороны хвостового отдела поджелудочной железы, где больше всего имеется инсулинпродуцирующих клеток.

Уровни гормонов и активность ферментов у детей оценивали по анализу крови. Гормоны определяли радиоиммунными наборами: инсулин, адренокортикотропный гормон (АКТГ), соматотропный гормон (СТГ) – наборами ИРМА фирмы «Immunotech a.s., Immunotech S.A.S.» (Чешская республика, Франция); кортизол – РИА-наборами CORTISOL RIA KIT той же фирмы. Энтерогормон гастрин определяли наборами KIT GASTRINE (PR) (GASK-PR), gastrin; тиреотропный гормон (ТТГ), фермент трипсин – наборами RIA-GNOST фирмы «CIS bio international Filiale de Schering S.A.» (Франция); активность липазы в сыворотке крови определяли с применением наборов фирмы «DiaSys» (Германия). Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета статистических программ SPSS версии 11,0. Количественные показатели описывали в терминах среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$), достоверность различий между группами оценивали по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

У детей с синдромом мальабсорбции выявлена тенденция к снижению инсулинемии, особенно выраженная в острую фазу заболевания (табл. 1), что может быть как следствием поражения поджелудочной железы, так и результатом нарушенного всасывания глюкозы, являющейся стимулятором инсулиносекреции. Положительная связь между невысокой гликемией и уровнем инсулина подтверждает последнее положение ($r = 0,74$; $p < 0,01$). Следует отметить, что целиакия является заболеванием, ассоциированным с сахарным диа-

Таблица 1. Уровни инсулина и глюкозы крови у детей с синдромом мальабсорбции

Группа обследуемых детей	Исследуемые показатели	
	Инсулин, мкЕд/мл	Гликемия, ммоль/л
Лактазная недостаточность	$6,14 \pm 1,50^*$	$3,98 \pm 0,12$
Целиакия: острая фаза	$6,60 \pm 1,69^*$	$3,72 \pm 0,41^*$
ремиссия	$8,26 \pm 0,69$	$4,00 \pm 0,14$
Здоровые дети (контроль)	$10,30 \pm 1,10$	$4,33 \pm 0,06$

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Таблица 2. Уровни АКТГ, кортизола, СТГ и гастрина у детей с синдромом мальабсорбции

Гормоны	Контроль	Гипотрофия I–II степени	Гипотрофия III степени	Фаза ремиссии
АКТГ, пмоль/л	0,2202 ± 0,039	2,25 ± 0,09*	0,55 ± 0,01*	–
Кортизол, нмоль/л	345,6 ± 36,80	428,20 ± 23,40	182,7 ± 17,9**	250,16 ± 11,6*
СТГ, нг/мл	1,00 ± 0,16	2,40 ± 0,12*	1,20 ± 0,03	0,80 ± 0,37
Гастрин, пг/мл	74,76 ± 6,49	–	52,62 ± 4,53**	102,74 ± 12,76*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с контролем. «–» – нет данных.

бетом 1 типа. Нарушения толерантности к глюкозе при проведении стандартного глюкозотолерантного теста имели место у 28% детей с целиакией и у 10% детей, страдающих лактазной недостаточностью. Поэтому совершенно очевидно, что при СМА необходимо проводить оценку состояния поджелудочной железы для раннего выявления развивающейся патологии и, следовательно, предупреждения прогрессирования эндокринопатии.

Отмеченная некоторая склонность больных в острой фазе к скрытым гипогликемиям может быть причиной стимуляции у детей с синдромом мальабсорбции секреции контринсулиновых гормонов (табл. 2), что характерно для стрессовой ситуации и является реакцией компенсации при угрожающих жизни гипогликемиях, даже скрытых. По сравнению с контролем достоверно повышаются уровни АКТГ, СТГ, имеется тенденция к увеличению уровня кортизола, который снижается при тяжелом течении заболевания.

Повышенные уровни СТГ, АКТГ, тенденция к увеличению кортизола усиливают липолитические процессы у больных с синдромом мальабсорбции при гипотрофии I–II степени. У них отмечено повышение НЭЖК крови ($96,0 \pm 29,6$ мг%) при невысоком (нормальном) уровне триглицеридов и общих липидов. Отсутствие увеличения секреции контринсулиновых гормонов у больных при тяжелом течении синдрома (с нарушением физического развития) при гипотрофии III степени сопровождается уменьшением НЭЖК в сыворотке крови ($49,5 \pm 6,2$ мг%) на фоне снижения триглицеридов и общих липидов, свидетельствуя об истощении жирового депо как источника энергии. У этих детей значительно нарушено всасывание (в том числе углеводов) в связи с нарушением микроструктуры энтероцитов, атрофией ворсинок, разрушением мембран. Показателем снижения функции G-клеток является уменьшение секреции гастрина, обладающего трофическим действием.

Исследование крови детей на состояние тиреоидной системы показало, что в острую фазу болезни, особенно при тяжелом течении синдрома мальабсорбции, имеется транзиторный гипотиреоз, который постепенно исчезает в фазу ремиссии. Уровень тироксина в острую фазу при тяжелом течении составлял $88,8 \pm 9,4$ нмоль/мл; при гипотрофии I–II степени – $131,1 \pm 3,4$ нмоль/мл ($p < 0,05$ по сравнению с контролем – $148,4 \pm 12,2$ нмоль/мл). Содержание ТТГ в острую фазу составляло $6,62 \pm 1,2$ МЕ/л ($p < 0,05$ по сравнению с контролем – $2,27 \pm 0,3$ МЕ/л). Повышенный уровень ТТГ свидетельствует о том, что организм стремится стимулировать недостаточную секрецию тироксина щитовидной железой, причиной снижения которой является нарушение всасывания в кишечнике не только основных питательных ингредиентов, но и йода в острую фазу болезни. Известно, что йод всасывается в тонкой кишке, которая повреждается у этих больных. Эндоскопическое исследование в острую фазу показывает у 92% больных поперечную исчерченность

складок, слизистые наложения на складках. При морфологическом исследовании установлено, что слизистая оболочка лишена ворсин, значительно увеличиваются глубина крипт и содержание лимфоцитов в эпителиальном слое.

Исследование панкреатических ферментов показало, что у больных с синдромом мальабсорбции в острой фазе отмечается повышение уровня трипсина ($81,30 \pm 9,40$ нг/мл, $p < 0,01$ по сравнению с контролем – $25,70 \pm 1,70$ нг/мл), свидетельствуя об усилении активности протеолитических ферментов в связи с поражением поджелудочной железы. Так как трипсин способен активировать многие другие ферменты и запускать цепочку процессов повреждения ткани поджелудочной железы, увеличение его уровня выше 55 нг/мл может быть прогностически неблагоприятным фактором в течении болезни, свидетельствуя о ее тяжести. В острую фазу у больных также повышается активность липолитического фермента липазы (в частности, при лактазной недостаточности – до $75,5 \pm 3,3$ мкмоль/л/с, $p < 0,01$; контроль – $37,7 \pm 1,83$). Нарушения сохраняются у части больных и в фазе ремиссии, хотя общий уровень трипсина имеет тенденцию к снижению по сравнению с острой фазой болезни ($48,20 \pm 3,10$ мкмоль/л/с, $p < 0,05$).

В клинической практике при многих мальабсорбционных синдромах решающим звеном патогенеза является сочетанная ферментопатия, обуславливающая изменения в дигестивных процессах и влияющая на скорость абсорбции мономеров. В биоптатах слизистой оболочки толстой кишки у больных целиакией и лактазной недостаточностью в период манифестации имеет место значительное снижение активности кишечных ферментов (при целиакии активность лактазы снижается до 0,54 нмоль/мин на 1 мг белка при норме 9,0; мальтазы – до 14,56 нмоль/мин на 1 мг белка при норме 112,0; сахаразы – до 3,28 нмоль/мин на 1 мг белка при норме 25,0). В период ремиссии активность сахаразы и мальтазы у большинства детей значительно возрастает по сравнению с острой фазой ($p < 0,01$), лактазная активность полностью не восстанавливается. Низкая активность лактазы связана с медленным восстановлением структуры слизистой оболочки толстой кишки. Причем при более тяжелом течении болезни при развитии аллергии к белкам коровьего молока у 1/3 детей, страдающих лактазной недостаточностью, отмечалось также снижение активности сахаразы и мальтазы, что свидетельствует о трудном достижении фазы ремиссии.

При ультразвуковом исследовании выявлена высокая частота поражения поджелудочной железы в острую фазу синдрома мальабсорбции. Так, при целиакии этот показатель составляет 87%. Выраженная отечность поджелудочной железы является проявлением реактивного панкреатита. Но корреляции между данными пальпаторного и ультразвукового исследований не отмечалось. И вообще вычлнить из картины заболевания панкреатические симптомы довольно сложно, так как клинические признаки поражения

поджелудочной железы при синдроме недостаточного кишечного всасывания весьма незначительны.

Представленная схема обследования детей с синдромом мальабсорбции с учетом гормональных и ферментных нарушений в динамике наблюдения облегчает оценку состояния больного и тяжести течения заболевания (без взятия биоптатов слизистой ЖКТ), что позволяет быстро проводить адекватную коррекцию выявленных изменений, ускоряя достижение фазы ремиссии, предупреждая прогрессирование тяжести болезни и способствуя сокращению числа рецидивов синдрома более чем в 2 раза.

Литература

1. Кондратьева Е.И., Янкина Г.В., Лошкова Е.В., Сиротина С.А. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. – В кн.: Материалы 16-го Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – М., 2009. – С.326–329.
2. Ревнова М.О. Целиакия у детей: Методические рекомендации. – М., 2001. – 65 с.
3. Таболин В.А., Мухина Ю.Г., Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Исследование биоптатов желудка и тонкой кишки при целиакии у детей. – В кн.: Материалы Всесоюзной научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии в педиатрии». – Горький, 1990. – С.249–250.
4. Dewar D.H., Ciclitira P.J. Clinical features and diagnosis of celiac disease // Gastroenterology. – 2005. – V.128. – №10. – P.19–24.
5. Duggan J.M. Celiac disease: the great imitator // Med. J. – 2004. – V.17. – P.524–528.
6. Бельмер С.В., Хавкин А.И. Гастроэнтерология детского возраста. – М.: Медпрактика, 2003. – 359 с.
7. Изачик Ю.А. Синдром мальабсорбции у детей. – М.: РИФ «Корона принт», 1991. – 303 с.
8. Мухина Ю.Г. Дигестивные, гормональные и метаболические изменения у детей с целиакией и лактазной недостаточностью. Автореф. дис. д.м.н. – М., 1993. – 57 с.

9. Князев Ю.А., Бельмер С.В., Вахрушева Л.Л. и др. Углеводная интолерантность у детей и подростков: Пособие для врачей. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2006. – 16 с.
10. Байгот С.И. Содержание инсулина и глюкозы в сыворотке крови у детей с сочетанной патологией желудочно-кишечного тракта. – В кн.: Материалы юбилейного 15-го Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». – М., 2008. – С.140–142.
11. Егорова С.В. Клинико-патогенетическое обоснование и эффективность системной энзимотерапии при синдроме мальабсорбции у детей: Автореф. дис... к.м.н. / Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии МЗ РФ. – Н. Новгород, 2000. – 28 с.

Информация об авторах:

Мухина Юлия Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней №2 педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 254-8788

Вахрушева Людмила Леонидовна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ патологии сердечно-сосудистой системы Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-6574

Кургашева Елена Константиновна, кандидат биологических наук, старший лаборант кафедры детских болезней №2 педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 254- 4600

Бельмер Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней №2 педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 936-9474

Гасилина Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, старший лаборант кафедры детских болезней №2 педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 936-9474

Гурина Алла Евгеньевна, кандидат медицинских наук, докторант кафедры биологической химии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-6574

ИЗ ЖИЗНИ УНИВЕРСИТЕТА

Учебники и монографии

Респираторная медицина: Руководство для врачей. В 2 томах / Под ред. акад. РАМН А.Г.Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1616 с.

Руководство составлено ведущими учеными страны, объединенными совместной работой в рамках Российского респираторного общества. Этот проект ученые разрабатывали в течение нескольких лет; они стремились проанализировать достижения в респираторной медицине, которые так стремительно накапливались в мировой практике в последние десять лет. В руководстве изложены как фундаментальные вопросы респираторной медицины (в первом томе), так и клинические аспекты патологии органов дыхания (преимущественно во втором томе). Каждая глава руководства нашла свое отражение в лекциях академика РАМН А.Г.Чучалина (100 лекций, прочитанных в последние три года для молодых врачей, и они в формате DVD приложены к руководству). Приобретен уникальный опыт, когда каждое положение руководства находит отражение в соответствующей лекции. Монографический и лекционный материал изложен в модульной системе, аналогичной системе рекомендаций Европейского респираторного общества. Рекомендуются Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей. Руководство рассчитано на широкий круг специалистов: терапевтов, пульмонологов, фтизиатров, онкологов и других специалистов. Большую пользу получают преподаватели, они свободно могут пользоваться слайдами, которых более десяти тысяч, анимационными фильмами, интервью с больными, страдающими заболеваниями органов дыхания.