

С.В. ХАЛИУЛЛИНА, В.А. АНОХИН, И.В. НИКОЛАЕВА, Ю.Р. УРМАНЧЕЕВА

УДК 612.396.14-008.64:616.34-053.2

Казанский государственный медицинский университет

Республиканская клиническая инфекционная больница МЗ РТ, г. Казань

Дисахаридазная недостаточность и острые кишечные инфекции у детей

Халиуллина Светлана Викторовна

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских инфекций

420140, г. Казань, пр. Победы, д. 83, тел. (843) 267- 80-06, e-mail: svekhal@mail.ru

В статье представлены результаты собственного исследования авторов, посвященные изучению клинико-эпидемиологических особенностей острых кишечных инфекций, протекающих с феноменом дисахаридазной недостаточности. На основании данных обследования 189 детей предложен алгоритм диагностики углеводной мальабсорбции в сочетании с различными этиологическими вариантами острой инфекционной патологии кишечника у детей разных возрастных групп. Даны рекомендации по лечению.

Ключевые слова: дисахаридазная недостаточность, острые кишечные инфекции, дети.

S.V. KHALIULLINA, V.A. ANOKHIN, I.V. NIKOLAEVA, Y.R. URMANCHEEVA

Kazan State Medical University

Republican Clinical Hospital of Infectious Diseases, Kazan

Disaccharidase deficiency and acute infectious diarrhea in children

The paper presents the results of the research dedicated to the study of clinical and epidemiological features of acute intestinal infections which occur with the phenomenon of disaccharidase deficiency. The algorithm of diagnostics of carbohydrate malabsorption in combination with various etiological variants of acute infectious intestinal disease of children of different age groups is proposed. The algorithm is based on the survey of 189 children. The authors propose also treatment recommendations.

Keywords: disaccharidase deficiency, acute infectious diarrhea, children.

Механизм формирования диарейного синдрома достаточно сложен и, как показали многочисленные исследования, связан с развитием целого комплекса реакций на инфекционную агрессию [1-3]. Принято выделять четыре возможных патогенетических компонента диареи: экссудацию воспалительного секрета в полость кишки, активную секрецию тканевой жидкости в просвет кишечника, повышенную трансудацию жидкости за счет высокой осмолярности кишечного содержимого (пищевых комков, химуса) и, наконец, ускоренную моторику кишечника (гиперкинез гладкой мускулатуры) [1, 3]. Разделение это достаточно условное, и диарея при любой острой кишечной инфекции имеет в своем происхождении все эти компоненты, однако выраженность или превалирование каждого из них формирует определенные особенности болезни.

Так, к примеру, одной из причин диареи при бактериальных кишечных инфекциях является экссудация жидкости в полость

кишки, вызванная воспалением слизистой «инвазивными» патогенами (шигеллами, сальмонеллами, кампилобактерами и пр.). Это т.н. «инвазивный» или «экссудативный» тип диареи [2, 3]. «Секреторный» механизм обычно связан с инфицированием т.н. «неинвазивными» бактериями, которые, размножаясь на поверхности слизистой тонкого кишечника, выделяют токсин. Бактериальные экзотоксины, в данном случае, являются активаторами системы цАМФ, стимулируют гиперсекрецию большого объема воды и электролитов энтероцитами, что приводит к развитию «водянистой» диареи. Классическим примером такого типа болезни является холера. Именно секреторная составляющая диареи при всех других острых кишечных инфекциях способствует развитию обезвоживания. «Осмотическая» диарея развивается при накоплении в просвете кишечника достаточно больших объемов осмотически активных веществ. Эта ситуация возможна при синдроме нарушенного всасывания (мальабсорбция



различного происхождения), при повышенном поступлении в кишечник осмотически активных веществ: антацидов, солевых слабительных, лактулозы, сорбитола и пр. [3]. Принято считать, что при инфекционной патологии ЖКТ у детей раннего возраста основной причиной развития «осмотической» диареи являются вирусы. За счет поражения высокодифференцированного эпителия микроворсин тонкой кишки возникает феномен дисахаридазной недостаточности (ДСН), вследствие чего нерасщепленные углеводы накапливаются в просвете тонкой кишки и, обладая высокой осмотической активностью, способствуют в последующем транссудации тканевой жидкости в полость кишечника [3,4]. Развившуюся ДСН можно, в данном случае, рассматривать как один из возможных вариантов углеводной мальабсорбции.

Практически все углеводы в кишечнике всасываются в виде моносахаров (глюкозы, фруктозы, галактозы), которые являются продуктами гидролиза дисахаридных структур и больших углеводных соединений. Крахмал, содержащийся в пищевых продуктах, после ряда последовательных реакций распадается до мальтозы, которая под влиянием фермента мальтазы гидролизует до двух молекул глюкозы. Сахароза, содержащаяся во многих фруктах, ягодах, сахарной свекле и сахарном тростнике, под действием сахаразы распадается до глюкозы и фруктозы. И, наконец, молочный сахар — лактоза гидролизует в тонком кишечнике до глюкозы и галактозы. Катализирует этот процесс фермент лактаза. Активность лактазы в кишечнике ниже других дисахаридаз, поэтому уменьшение её активности становится заметным для организма в первую очередь [5].

Выделяют первичную (врожденную с сохранной морфологией энтероцитов) и вторичную (приобретенную) лактазную недостаточность (ЛН). Симптоматика обоих вариантов данного патологического состояния сходна и различается лишь сроками развития начальных проявлений. Клиника ЛН достаточно хорошо известна: диарея продолжительностью свыше 3 недель с частотой стула до 4-5 раз в сутки, сопровождаемая вздутием живота и кишечной коликой [6]. Стул таких больных жидкий, с комочками непереваренной пищи, характерной зоной оводнения. Копрологически очень часто выявляется картина нарушенного переваривания с характерной миело- и стеатореей. Стул «жирный», прилипает к подгузнику, всплывает в воде. Характерной особенностью клиники у такого рода больных можно считать и отсутствие выраженного обезвоживания при длительно сохраняющейся диарее. Клиника вторичной лактазной недостаточности, связанной с инфекционной патологией ЖКТ, дополняется характерной симптоматикой общетоксических реакций. Острые кишечные инфекции вирусной, реже бактериальной или протозойной природы — самый частый вариант развития вторичной ЛН у ребенка. В основе патогенеза развивающейся «осмотической» диареи лежат вышеупомянутые нарушения процессов расщепления дисахаридов. В общей структуре причин низкой дисахаридазной активности при ОКИ именно лактазная недостаточность является доминирующей. По данным *Pfefferkorn M., Fitzgerald J., Croffie J. et al.* (2002 г.) степень снижения активности лактазы прямо коррелирует с выраженностью атрофии ворсин и воспаления слизистой оболочки тонкой кишки [7].

В литературе опубликованы данные, касающиеся продолжительности вторичной ЛН, патогенетически связанной с перенесенной острой кишечной инфекцией (ОКИ). Показано, что полное восстановление активности дисахаридаз после перенесенной кишечной инфекции проходит в среднем в течение года [8]. В свою очередь, углеводная мальабсорбция препятствует нормализации клинической симптоматики

кишечной инфекции, «затягивая» проявления диарейного, абдоминального и пр. синдромов [9].

Цель настоящего исследования — оценить возможные клиничко-эпидемиологические особенности ОКИ, протекающих с дисахаридазной недостаточностью. Для этого нами проведено поперечное ретроспективное исследование: изучено 189 историй болезни детей, поступивших в отделение острых кишечных инфекций детской инфекционной больницы г. Казани в период с февраля по январь 2011 года.

Рассматривались истории болезни пациентов с различными этиологическими вариантами ОКИ. Этиологию бактериальных ОКИ подтверждали стандартными бактериологическими методами, выявлением ДНК возбудителей методом ПЦР (кампилобактеры, шигеллы); вирусных диарей — иммунохроматографическим методом (тест-системы *Biomed*, Германия). Суммарное количество углеводов в кале определяли методом *Бенедикта* [4] в 1-2-е сутки госпитализации. Метод отражает, как известно, общую способность усвоения углеводов. рН кала определяли стандартным экспресс-методом (тест-полоски).

Выявленная дисахаридазная недостаточность легла в основу разделения пациентов на группы. ДСН диагностировали у 57,7% (109/189) обследованных. Эти дети составили основную или исследуемую группу. Пациенты без нарушения всасывания углеводов (42,3%, 80/189) вошли в группу контроля.

Дети с первичной лактазной недостаточностью, хронической патологией ЖКТ (по данным анамнеза) в исследование не включались.

Таблица 1.

Характеристика сравниваемых групп

Признак	ДСН «+», n=109	ДСН «-», n=80	p
Возраст	Me* 2 (МКР* от 1 до 4)	Me 1 (МКР от 0,9 до 2,5)	p=0,23
Пол: мальчики	49 (45%)	35 (43,7%)	p=0,68
девочки	60 (55%)	45 (56,3%)	

* Me — медиана,

МКР — межквартильный (25-75%) размах.

Статистическую обработку полученных в результате исследования данных проводили с использованием программ *STATISTICA 8 (StatSoft, USA)*. В оценке статистической значимости различий изучаемых количественных признаков в выборках с нормальным распределением (критерий *Колмогорова-Смирнова* для тестирования гипотезы о нормальном распределении) использовали *t*-критерий *Стьюдента* (при необходимости, его модификацию — *t*-критерий с раздельными оценками дисперсий), с отличным от нормального — критерий *Манна-Уитни*. Для сравнения изучаемых качественных признаков в двух независимых группах использовали критерий χ^2 . Сравнения групп по бинарному признаку проводили с использованием таблиц сопряженности 2x2. Рассчитывали чувствительность (*Se*) и специфичность (*Sp*) выбранных клинических тестов, показатель относительного риска (*RR*).

В исследование вошли дети преимущественно раннего возраста. Это связано с тем, что основной уровень заболе-

ваемости ОКИ определяется именно этой возрастной группой. Половые различия не оказывали статистически значимого влияния на частоту выявления (а, соответственно и развитие) ДсН: количество мальчиков и девочек в обеих группах было примерно одинаковым (табл. 1).

Ранее опубликованные в медицинской литературе данные предполагали прямую патогенетическую связь вирусных поражений ЖКТ с развитием осмотической диареи из-за низкой активности дисахаридаз в просвете тонкого кишечника [3, 9]. Этот механизм образования диарейного синдрома считается ведущим, в частности, при ротавирусных гастроэнтеритах.

Однако, феномен ДсН мы наблюдали примерно в равной мере у пациентов, как бактериальной, так и вирусной ОКИ (!) (табл. 2). Относительно небольшая выборка пациентов не позволяет делать каких-либо однозначных выводов на этот счет: действительно, в число наблюдаемых больных входили преимущественно дети раннего возраста, лечившиеся в условиях стационара. И, тем не менее, даже простое сравнение демонстрирует тот факт, что этиология кишечной инфекции не является определяющей в развитии ДсН и, соответственно, в формировании осмотической составляющей диареи.

Таблица 2.
ДсН при разных этиологических вариантах ОКИ

Этиологический диагноз ОКИ	ДсН «+», n=109	ДсН «-», n=80	p
Бактериальные	21 (58,3%)	15 (41,7%)	p=0,92
Se* 19%, Sp* 81%, RR* 1,01, 95% ДИ* от 0,74 до 1,37			
Вирусные	68 (59,6%)	46 (40,4%)	p=0,49
Se 62%, Sp 42%, RR 1,09, 95% ДИ от 0,84 до 1,4			
микст- (вирусно-бактериальные)	6 (37,5%)	10 (62,5%)	p=0,08
Se 5%, Sp 87%, RR 0,63, 95% ДИ от 0,33 до 1,19			
неуточненной этиологии	14 (60,9%)	9 (39,1%)	p=0,99
Se 12%, Sp 88%, RR 1,06, 95% ДИ от 0,74 до 1,51			

* Se - чувствительность, Sp – специфичность,
RR – показатель относительного риска,
ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4.
Этиология и топка поражения ЖКТ у пациентов с дисахаридазной недостаточностью

Топический диагноз	Вирусные диареи (n=114)			Бактериальные диареи (n=36)		
	ДсН+ (68)	ДсН- (46)	p	ДсН+ (21)	ДсН- (15)	p
гастроэнтерит	83,8%	78,2%	p=0,45	14,3%	12,6%	p=0,89
Se 83%, Sp 12%				Se 14%, Sp 88%		
гастроэнтероколит	14,7%	10,9%	p=0,55	25%	20,8%	p=0,78
Se 14%, Sp 90%				Se 25%, Sp 80%,		
энтероколит	1,5%	-		28,6%	33,3%	p=0,63
энтерит	-	8,7%		-	-	
энтерит+гемоколит	-	2,2%		32,1%	33,3%	p=0,84
	100%	100%		100%	100%	

Похожая ситуация складывается при попытке сравнить группы в зависимости от топки поражения ЖКТ. Данные приведены в таблице 3.

Как видно из данных, приведенных в таблице, статистически значимых различий между группами нет. Более того, доверительный интервал показателя относительного риска внутри сравниваемых групп включает единицу, что прямо свидетельствует об отсутствии достоверной связи *предполагаемого исхода* (в нашем случае – ДсН) с *тестируемым фактором* (у нас – с уровнем поражения ЖКТ и, в частности, с патологией именно тонкого кишечника).

Таблица 3.
Частота развития ДсН при различных уровнях поражения ЖКТ

Топика	ДсН «+», n=109	ДсН «-», n=80	p
Преимущественное поражение тонкого кишечника (гастроэнтерит)	60 (57,2%)	45 (42,8%)	p=0,86
Se 55%, Sp 44%			
Поражение тонкого и толстого кишечника (энтероколит)	31 (58,5%)	22 (41,5%)	p=0,88
Se 28%, Sp 73%			
Энтерит+гемоколит	18 (58,0%)	13 (42,0%)	p=0,96
Se 16%, Sp 84%			
ДИ RR во всех случаях включает 1 (связь отсутствует)			

Попытка выявления закономерностей в общем массиве данных методом расслоения (стратификации) также не выявила статистически значимых различий (табл. 4). В качестве стратифицирующего фактора нами была принята этиология болезни, а категориями выступили варианты топки поражения. Т.е. уверенно прогнозировать развитие дисахаридазной недостаточности в остром периоде ОКИ, фактически, невозможно: этот феномен в равной мере может сформироваться (как, впрочем, и не сформироваться) у пациентов с различной топикой и этиологией кишечной инфекции. Так у больных ви-

русной ОКИ с ДсН доминирующим вариантом инфекционного поражения является гастроэнтерит – 83,8% (что само по себе неудивительно), но и у пациентов без ферментативной недостаточности гастроэнтерит выявлен практически в таком же числе случаев – 78,2%. Хорошо видно, что структура поражений желудочно-кишечного тракта у пациентов сравниваемых групп различается мало. Эта закономерность соблюдается как для вирусных, так и для бактериальных ОКИ.

Обращает на себя внимание отсутствие изолированных поражений толстого кишечника, что, по-видимому, связано с патогенетическими особенностями формирования кишечных инфекций у детей раннего возраста. Мы не исключаем, что отсутствие значимых различий между сравниваемыми группами связано с вовлечением в процесс тонкого кишечника, что и приводит к снижению уровня дисахаридаз.

Практически все пациенты с ДсН переносили ОКИ в среднетяжелой форме. Данные приведены в таблице 5.

Таблица 5.
Некоторые клинические особенности ОКИ
в сравниваемых группах

Формы тяжести ОКИ			
Исследуемые группы	ДсН «+», n=109	ДсН «-», n=80	p
Легкая	8 (7,3%)	2 (2,5%)	p=0,14
Среднетяжелая	98 (90%)	77 (96,25%)	p=0,12
Тяжелая	3 (2,7%)	1 (1,25%)	p=0,47
Сопутствующие синдромы			
Токсикоз с эксикозом	64 (58,7%)	49 (61,3%)	p=0,72
Se 58%, Sp 39%, RR 0,95, 95% ДИ от 0,74 до 1,22			
Вторичный ацетонемический синдром	32 (29,3%)	25 (31,3%)	p=0,77
Se 29%, Sp 69%, RR 0,96, 95% ДИ от 0,73 до 1,26			

Статистически значимых различий в основной и контрольной группах по исследуемым признакам также выявлено не было.

Частота развития токсикоза с эксикозом была примерно одинаковой в обеих группах (p=0,72). Обезвоживание не было связано с феноменом ДсН (RR 0,95, 95% ДИ от 0,74 до 1,22). Кетоацидоз как экспонирующий фактор также не оказывал влияния на изучаемый патологический процесс (p=0,77, RR 0,96, 95% ДИ от 0,73 до 1,26).

Основные клинические характеристики острых инфекционных диарей в зависимости от наличия ДсН приведены в таблице 6.

Выраженность инфекционно-токсического синдрома, проявляющегося, в первую очередь, лихорадочной реакцией никак не была связана с ДсН, p=0,33. Максимальные цифры температуры в первый день госпитализации также достоверно не различались (38,5±0,92°C — в исследуемой группе,

38,6±0,68°C — в контрольной). Сходная картина прослеживалась и в оценке симптоматики кишечного синдрома: продолжительность и интенсивность диареи также достоверно не зависели от наличия ДсН (p=0,55). Рвота одинаково часто регистрировалась в обеих группах.

Таблица 6.
Основные клинические характеристики ОКИ
в сочетании с ДсН

Клинический симптом	ДсН «+», n=109	ДсН «-», n=80	p
Лихорадка (M±s)*	38,5±0,92	38,6±0,68	p=0,33
Продолжительность лихорадки, дн (Me (МКР))	3 (от 2 до 4)	3 (от 2 до 4)	p=0,72
Частота стула (Me (МКР))	5 (от 3 до 7)	5 (от 4 до 6)	p=0,55
Продолжительность диареи, дн (Me (МКР))	4,5 (от 3 до 7)	3,5 (от 3 до 6)	p=0,55
Частота рвоты (Me (МКР))	2 (от 1 до 3)	2 (от 1 до 4)	p=0,69
Продолжительность периода рвоты, дн (Me (МКР))	1 (от 1 до 2)	1 (от 1 до 2)	p=0,68

*M – среднее арифметическое, Me – медиана, s – стандартное отклонение, МКР – межквартильный размах (25-75%).

Используя в качестве стратифицирующего фактора этиологический диагноз ОКИ, мы также не получили статистически значимых различий между сравниваемыми группами (табл. 7).

Из представленных в таблице данных видно, что клиника острого периода большинства наблюдаемых нами ОКИ не определялась напрямую развитием дисахаридазной недостаточности. Более того, ДсН не является классическим атрибутом только вирусных гастроэнтеритов. Топика поражения и сама симптоматика кишечной инфекции связана, конечно же, с этиологией болезни. Так, интенсивность и продолжительность лихорадки были более выражены при вирусных диареях, а проявления диарейного синдрома, напротив, при бактериальных ОКИ, синдром рвоты более характерен для ротавирусных гастроэнтеритов и т.п.

Наличие дисахаридазной недостаточности не влияло и на продолжительность госпитализации пациентов в сравниваемых группах: среднее число дней, проведенных в стационаре, было примерно равным.

Таким образом, наши последовательные попытки выявления диагностической значимости феномена дисахаридазной недостаточности в острый период кишечной инфекции были безуспешны и, в результате, не подтвердили расхожего представления о его прямой связи с вирусной этиологией ОКИ. Сама по себе ДсН при острых кишечных инфекциях – явление достаточно распространенное: она регистрируется в более чем половине случаев (57,7%) госпитализированных пациентов с самой разной этиологией болезни. Объективный осмотр пациента позволит грамотному врачу заподозрить

Таблица 7.

Основные клинические характеристики различных этиологических вариантов ОКИ в сочетании с ДН

Клинический симптом	Вирусные диареи (n=114)			Бактериальные диареи (n=36)		
	ДН+ (68)	ДН- (46)	p	ДН+ (21)	ДН- (15)	p
Лихорадка (M±s)*	38,4±0,9	38,6±0,7	p=0,58	38,3±1,1	38,5±0,8	p=0,44
Продолжительность лихорадки, дн (Me (МКР))	3 (2-4)	3 (2-4)	p=0,79	2 (1-3)	3 (1-4)	p=0,56
Частота стула (Me (МКР))	5 (3-7)	5 (4-6)	p=0,87	5 (4-8)	8,5 (7-9)	p=0,06
Продолжительность периода диареи, дн (Me (МКР))	4,5 (3-7)	3,5 (3-6)	p=0,91	3 (2-5)	5 (3-6)	p=0,29
Частота рвоты (Me (МКР))	2 (1-3)	2 (1-4)	p=0,69	1 (0-2)	2 (1-4)	p=0,12
Продолжительность периода рвоты, дн (Me (МКР))	1 (1-1)	1 (1-2)	p=0,68	1 (0-1)	1 (1-1)	p=0,28

дисахаридазную (чаще всего, лактазную) недостаточность. Многократно описанная и достаточно характерная картина ДсН не создает, в целом, каких-либо серьезных диагностических сложностей. А отсюда два практических вывода. Первый. Лабораторная диагностика углеводной мальабсорбции, пусть даже таким относительно простым методом как проба *Бенедикта* – необходимый компонент обследования каждого ребенка, больного острой кишечной инфекцией. Второй. Изменение пищевого рациона с ограничением (или исключением) углеводов – обязательная составляющая всего комплекса лечебных мероприятий при любой кишечной инфекции у детей раннего возраста.

Отсутствие достоверных статистических связей с рассматриваемыми клиническими симптомами может говорить о том, что дисахаридазная недостаточность – феномен, связанный не столько с этиологией инфекции, сколько с возрастом наблюдаемых пациентов. Особенность течения ОКИ у детей ранней возрастной группы, достаточно частое вовлечение в процесс тканей кишечника на значительном его протяжении, по-видимому, и объясняют столь частый феномен ДсН. И еще один момент. В качестве референс-теста дисахаридазной недостаточности нами был выбран метода *Бенедикта*, чувствительность которого неидеальна (как, впрочем, и большинства других методик). Мы не исключаем, что ДсН при ОКИ – явление еще более распространенное, хотя, возможно, сравнительно неярко выраженное и преходящее. Поэтому не исключено, что оно в обычной практике достаточно часто просматривается. В тоже время, его коррекция в комплексе лечения острых инфекционных диарей была бы, безусловно, полезна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горелов А.В., Милютин Л.Н., Усенко Д.В. Лечение острых кишечных инфекций у детей. Руководство для врачей. — М., 2002. — 48 с.
2. Улейчик С.Г., Шуленин С.Н. Лечение диарейного синдрома // ФАРМиндекс-Практик. — 2005. — № 9. — С. 49-60.
3. Учайкин В.Ф., Новокшенов А.А., Мазанкова Л.В., Соколова Н.В. Острые кишечные инфекции у детей (диагностика, классификация, лечение). Пособие для врачей. — М., 2003. — 34 с.
4. Княев Ю.А., Бельмер С.В., Вахрушева Л.Л. и др. Углеводная интолерантность у детей и подростков. Методическое пособие для врачей. РГМУ. — 2004. — 41 с.
5. Биохими. / Под ред. Северина Е.С. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 776 с.
6. Kneepkens C.M., Hoekstra J.H. Malabsorption of carbohydrates // Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program. — 2005. — Vol. 56. — P. 57-69.
7. Pfefferkorn M., Fitzgerald J., Croffie J. et. al. Lactase Deficiency: Not More Common in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease Than In Patients With Chronic Abdominal Pain // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. — 2002. — Vol. 35, № 3. — P. 339-343.
8. Jiang T.A., Ye R.Y. Studies on small intestinal mucosal morphology lactase activity and lactose hydrolysis rate in childhood with diarrhea // Chin. Med. J. — 1991. — Vol. 104, № 6. — P. 476-9.
9. Simakachorn N., Tongpenyai Y., Tongtan O., Varavithya W. Randomized, double-blind clinical trial of a lactose-free and a lactose-containing formula in dietary management of acute childhood diarrhea // J. Med. Assoc. Thai. — 2004. — Vol. 87, № 6. — P. 641-9.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

В КАТАЛОГЕ «РОСПЕЧАТЬ» 37140

В РЕСПУБЛИКАНСКОМ КАТАЛОГЕ ФПС «ТАТАРСТАН ПОЧТАСЫ» 16848