

ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Т. П. АНИКЕЕВА, Е. И. ВОЛЧАНСКИЙ

Методом реоангиографии изучены нарушения эндотелиальной функции, проведена оценка эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) и эндотелийзависимой вазоконстрикции (ЭЗВК) у 155 детей и подростков, страдающих сахарным диабетом 1 типа на стадии формирующейся нефропатии. Показана высокая информативность эндотелиальной дисфункции в диагностике микроангиопатий и диабетической нефропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 тип, диабетическая нефропатия, эндотелиальная дисфункция, эндотелийзависимая вазодилатация, эндотелийзависимая вазоконстрикция

SIGNIFICANCE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN EARLY DIAGNOSTICS OF DIABETIC NEPHROPATHY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES

T. P. ANIKEEVA, E. I. VOLCHANSKY

Reoangiography study was used to assess endothelial function. Estimation of endothelium-dependent vasodilation and endothelium-independent vasoconstriction was performed in 155 children and teenagers with type 1 diabetes and an early stage of diabetic nephropathy. High information value of endothelial dysfunction in diagnostics of microangiopathy and diabetic nephropathy has been demonstrated.

Key words: type 1 diabetes, diabetic nephropathy, endothelial dysfunction, endothelium-dependent vasodilation, endothelium-independent vasoconstriction

© Коллектив авторов, 2013
УДК 616-053.3:618.73

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА С ЛАКТАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮА. Я. Климов¹, И. Н. Захарова², О. К. Кулешова¹, В. А. Курьянинова¹¹ Ставропольский государственный медицинский университет² Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва

Лактазная недостаточность (ЛН) является наиболее распространённой интестинальной энзимопатией у детей раннего возраста [3, 4, 7, 9, 11, 13, 17]. Лактоза – важнейший углевод грудного молока и современных смесей, используемых для искусственного вскармливания детей первого года жизни, поэтому от её ферментативного расщепления и всасывания в кишечнике в немалой степени зависит обеспечение организма ребёнка углеводами и энергией [6, 12, 18, 19].

Актуальность проблемы клинко-лабораторной диагностики ЛН у детей первого года жизни объясняется рядом обстоятельств:

- 1) у детей первых месяцев жизни не завершено созревание ферментативных систем желудочно-кишечного тракта, а локализация лактазы на апикальной поверхности энтероцита делает

этот фермент наиболее уязвимым среди интестинальных дисахаридаз;

- 2) потребление лактозы детьми грудного возраста максимально, поэтому врождённая морфофункциональная незрелость или приобретённая энзиматическая недостаточность проявляется у детей грудного возраста наиболее манифестно;
- 3) у детей, находящихся на естественном вскармливании, существуют механизмы реутилизации углеводов, связанные с метаболической активностью кишечной микрофлоры, которые необходимо учитывать в интерпретации клинической симптоматики и лабораторных данных.

Дети, находящиеся на грудном вскармливании, составляют немалую долю пациентов с ЛН. Состав кишечной микрофлоры детей на естественном вскармливании максимально адаптирован к утилизации лактозы. Бифидо- и лактобактерии являются основными составляющими кишечной микрофлоры у детей, вскармливаемых грудным молоком, обладают высокой сахаролитической активностью, которая способствует усвоению неферментированной в проксимальных отделах тонкого кишечника лактозы [1, 2, 8, 10, 16]. В процессе бактериального брожения неабсорбированных углеводов в кишечнике образуются молочная кислота (лактат), пировиноградная кислота (пируват), короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, пропионат и бутират), углекислый газ, водород и вода [2, 16].

Типичная клиническая картина ЛН у детей грудного возраста характеризуется сочетанием диарейного синдрома (частый жидкий стул с обилием водной фракции и неперевааренными комочками мыла) и дисфункции кишечника (метеоризм, колика, урчание после кормления). Интенсивность диареи варьирует в широких пределах, поэтому даже нормальная частота (от 1 до 4 раз/сутки) жидкого стула с обильным во-

Климов Леонид Яковлевич,
кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой
факультетской педиатрии
Ставропольского государственного медицинского университета;
тел.: (8652)352339, 89289630261; e-mail: klimov_leo@mail.ru

Захарова Ирина Николаевна,
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой
педиатрии Российской медицинской академии
последиplomного образования;
тел.: (495)4965238, 89166020368;
e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Кулешова Ольга Константиновна,
кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики
детских болезней
Ставропольского государственного медицинского университета;
тел.: (8652)232107, 89624467966; e-mail: o-kuleshova@mail.ru

Курьянинова Виктория Александровна,
ассистент кафедры пропедевтики детских болезней
Ставропольского государственного медицинского университета;
тел.: (8652)232107, 89282938069; e-mail: vichkak@mail.ru

дным пятном является показанием к лабораторному обследованию ребёнка на наличие ЛН. В ряде работ отмечается, что наличие у ребёнка грудного возраста запоров отнюдь не исключает существование у него лактазного дефицита, поэтому пациенты с запорами также должны обследоваться с целью верификации или исключения ЛН [1, 2, 4, 5].

Цель работы – анализ взаимосвязи между клиническими симптомами и лабораторными показателями ЛН у детей грудного возраста.

Материал и методы. Проведено клинко-лабораторное обследование 233 детей первого года жизни, находящихся на естественном и искусственном вскармливании, среди которых было 129 (55,4 %) мальчиков и 104 (44,6 %) девочки. Больные с синдромом длительной неинфекционной диареи обследовались в период пребывания в педиатрическом отделении детской городской клинической больницы им. Г. К. Филиппского, а также по направлениям из детских поликлиник г. Ставрополя.

В возрасте от 1 до 3 месяцев находилось 110 (47,2 %), от 3 до 6 месяцев – 91 (39,1 %), от 6 до 9 месяцев – 23 (9,9 %), от 9 до 12 месяцев – 9 (3,9 %) детей.

Помимо клинко-анамнестического обследования детям проводилось лабораторное исследование кала, включавшее определение фекальной экскреции лактозы, моносахаридов (глюкозы + галактозы), лактата и пирувата [6, 14, 15].

У всех больных в ходе лабораторного обследования выявлены биохимические признаки ЛН – фекальная экскреция углеводов более 5 г/л изолированно и/или в сочетании с экскрецией лактата более 11,1 ммоль/л или резко повышенный уровень брожения – лактат более 44,4 ммоль/л кала [6, 15].

В зависимости от частоты стула больные разделены на три группы. Первую группу составили 14 (6,0 %) детей с запорами (частота стула менее 1 раза/сут), вторую группу – 73 (31,3 %) ребёнка с частотой стула от 1 до 4 раз/сутки и третью группу – 146 (62,7 %) пациентов с частотой стула более 4 раз/сут. Средняя частота стула в исследуемых группах составила ($\bar{X} \pm m$) $0,68 \pm 0,10$ раз/сут, $2,82 \pm 0,09$ раз/сут и $6,90 \pm 0,13$ раз/сут соответственно.

Контрольную группу составили 49 детей грудного возраста (27 – на грудном и 22 – на искусственном вскармливании), у которых по результатам клинко-лабораторного обследования отсутствовали признаки ЛН. Возрастно-половая характеристика детей контрольной группы не отличалась от пациентов с ЛН. Средняя частота стула у них составила $2,73 \pm 0,19$ раз/сут.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2007 и BIostat. Достоверность различий параметрических показателей определялась с использованием критерия Стьюдента, непараметрических величин – критерия Пирсона (χ^2) и ранговой корреляции Спирмена (r_s).

Результаты и обсуждение. В зависимости от возраста у пациентов с ЛН структура диарейного синдрома несколько различалась. В возрасте от 1 до 3 месяцев диарея более 4 раз/сут диагностирована у 66,4 % детей с ЛН, в возрасте от 3 до 6 месяцев – у 59,3 %, а в возрасте от 6 до 12 месяцев – у 59,4 % больных.

Запоры у детей в возрасте от 1 до 3 месяцев отмечались в 8 (7,3 %), в возрасте от 3 до 6 месяцев – в 5 (5,5 %), а во втором полугодии жизни – лишь в 1 (3,1 %) случае. Очевидно, что частота запоров у пациентов с ЛН с возрастом сокращается, что объясняется введе-

нием в рацион детей второго полугодия растительной клетчатки с продуктами прикорма.

С другой стороны, частота стула от 1 до 4 раз/сут встречалась у 29 (26,4 %) детей в возрасте от 1 до 3 месяцев, у 32 (35,2 %) больных в возрасте 3–6 месяцев и у 12 (37,5 %) пациентов в возрасте от 6 до 12 месяцев. Несмотря на то что от четверти до трети детей не имели существенного увеличения частоты стула, патологический характер стула (жидкий с обильным водяным пятном, переваренные комочки, зелень), дисфункция кишечника и лабораторные признаки мальдигестии углеводов позволяли диагностировать у них ЛН.

Анамнез большинства детей с ЛН был отягощён непереносимостью молока среди ближайших родственников: в первой группе – у 11 (78,6 %), во второй – у 43 (58,9 %), а в третьей – у 116 (79,5 %) пациентов. При сравнительном анализе пациентов второй и третьей групп выявлено, что наследственная отягощённость по непереносимости молока у детей с диареей более 4 раз/сут в 1,35 раза выше, чем у детей второй группы ($p < 0,01$). Следует отметить, что наибольшая частота наследственной отягощённости по непереносимости молока отмечалась среди пациентов третьей группы, на втором месте – дети с запорами и лишь на третьем – дети с частотой стула от 1 до 4 раз/сут.

Пищевая аллергия диагностирована у детей исследуемых групп в 21,4; 6,8 и 7,5 % случаев соответственно.

Манифестация ЛН с рождения у пациентов первой группы диагностирована в 10 (71,4 %), во второй группе – в 58 (79,5 %), а в третьей группе – в 119 (81,5 %) случаях.

Сравнительный анализ клинических симптомов ЛН у детей исследуемых групп продемонстрировал ряд интересных закономерностей (табл. 1).

Патологические примеси в стуле наиболее часто отмечались у детей третьей группы. Однако у пациентов с запорами в половине случаев в стуле встречались переваренные комочки и зелень.

Отсутствие диареи у пациентов первой группы сопровождалось выраженными явлениями дисфункции кишечника, которая диагностирована у всех детей с запорами. В то же время среди пациентов с частотой стула от 1 до 4 раз/сут отсутствие метеоризма и колики отмечено в 21,9 % случаев, а у детей с частотой стула более 4 раз/сут признаки кишечной дисфункции отсутствовали лишь в 6,2 % случаев ($p < 0,001$).

Среди пациентов с запорами дефицит массы тела встречался в 1,59 раза чаще, чем среди детей без запоров. Кроме того, у детей первой группы чаще, чем у больных других групп, диагностирована гипотрофия III степени.

Результаты проведенного биохимического исследования кала у детей с ЛН в исследуемых группах представлены в таблице 2. При этом отмечаются существенные различия в показателях фекальной экскреции углеводов и органических кислот в кале у пациентов с ЛН (в зависимости от особенностей диарейного синдрома). В частности, минимальный уровень лактозы и моносахаридов обнаруживался у детей второй группы. Максимальный уровень фекальной экскреции лактозы выявлен у пациентов третьей группы, а моносахаридов и суммы углеводов – у детей с запорами. Несмотря на существенные различия в клинической картине диарейного синдрома у детей с запорами и диареей более 4 раз/сут, показатели фекальной экскреции моносахаридов и суммы углеводов у пациентов этих групп достоверно не различались, превосходя в обоих случаях аналогичные показатели пациентов второй группы ($p < 0,05$).

Таблица 1

Клиническая характеристика ЛН у больных
в зависимости от частоты стула

Клинические симптомы ЛН	Дети с ЛН		
	Запоры n = 14	Стул от 1 до 4 раз/сут n = 73	Стул более 4 раз/сут n = 146
Патологические примеси в стуле:			
зелень	9 (64,3 %)	37 (50,7 %)	110 (75,3 %)
слизь	5 (35,7 %)	47 (64,4 %)	119 (81,5 %)
непереваренные комочки	7 (50,0 %)	41 (56,2 %)	95 (65,1 %)
без примесей	2 (14,2 %)	11 (15,1 %)	12 (8,2 %)
Дисфункция кишечника:			
метеоризм	14 (100,0 %)	57 (78,1 %)	137 (93,8 %)
колика	10 (71,4 %)	33 (45,2 %)	103 (70,5 %)
беспокойство при кормлении	10 (71,4 %)	35 (47,9 %)	116 (79,5 %)
нет дисфункции	–	16 (21,9 %)	9 (6,2 %)
Масса тела:			
нормотрофия	7 (50,0 %)	49 (67,1 %)	101 (69,2 %)
гипотрофия I ст.	3 (21,4 %)	17 (23,3 %)	25 (17,1 %)
гипотрофия II ст.	1 (7,1 %)	6 (8,2 %)	16 (11,0 %)
гипотрофия III ст.	3 (21,4 %)	1 (1,4 %)	4 (2,7 %)

Таблица 2

Показатели фекальной экскреции углеводов
и органических кислот у детей с ЛН в зависимости от частоты стула

Биохимические показатели кала	Контрольная группа (n = 49)	Дети с ЛН			Достоверность различий		
		Первая группа (n = 14)	Вторая группа (n = 73)	Третья группа (n = 146)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Лактоза, г / л	1,1±0,28	5,6±0,52**	4,2±0,48**	5,8±0,39**	< 0,05	> 0,05	< 0,01
Моносахариды, г / л	1,8±0,33	7,2±0,56**	5,7±0,42**	6,9±0,43**	< 0,05	> 0,05	< 0,05
Сумма углеводов, г / л	2,9±0,31	12,8±0,81**	9,9±0,67**	12,7±0,53**	< 0,01	> 0,05	< 0,01
Лактат, ммоль / л	9,6±1,37	24,1±2,14**	33,6±2,27**	35,2±1,87**	< 0,01	< 0,001	> 0,05
Пируват, ммоль / л	2,0±0,35	3,3±0,36**	3,8±0,27**	4,2±0,26**	> 0,05	< 0,05	> 0,05

Примечание:

- 1) * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – достоверность различий между показателями у детей с ЛН и детей контрольной группы;
- 2) p_{1-2} – достоверность различий между показателями у детей с ЛН первой и второй группы;
- 3) p_{1-3} – достоверность различий между показателями у детей с ЛН первой и третьей группы;
- 4) p_{2-3} – достоверность различий между показателями у детей с ЛН второй и третьей группы.

Выявлена прямая корреляция между частотой стула и уровнем фекальной экскреции лактозы ($r_s = +0,284$, $p < 0,001$) и суммы углеводов ($r_s = +0,213$, $p < 0,005$), подтверждающая зависимость между осмотическим влиянием неабсорбированных углеводов и характеристикой диарейного синдрома у детей первого года жизни.

У пациентов с запорами отмечается наименьший уровень биохимических маркеров молочнокислого брожения (лактата и пирувата), причём показатель фекальной экскреции лактата в 1,39 раза ниже по сравнению с детьми второй ($p < 0,01$) и в 1,46 раза ниже, чем в третьей ($p < 0,01$) группе. Уровень пирувата в кале у пациентов с ЛН в зависимости от частоты стула подвергается тем же закономерностям. Тем не менее значимой взаимосвязи между частотой стула и показателями фекальной экскреции органических кислот у детей с ЛН не выявлено.

Заключение. Клиническая картина ЛН у детей грудного возраста характеризовалась разнообразием вариантов диарейного синдрома. Типичный диарейный синдром был выявлен в 62,7 % случаев, нормальная частота стула – в 31,3 %, запоры – у 6,0 % больных. Существование у ребёнка запоров или нормальной частоты стула с патологическими примесями, сопровождающегося дисфункцией кишечника (метеоризм, кишечная колика, беспокойство), является показанием к лабораторному обследованию на ЛН.

Фекальная экскреция углеводов у пациентов с запорами не отличается от показателей у детей с диареей более 4 раз в сутки, превосходя уровень у детей с ЛН с нормальной частотой стула.

Интенсивность диарейного синдрома у детей с ЛН коррелирует с показателями лактозы и суммы углеводов в кале, но не связана с показателями лактата и пирувата.

Литература

1. Бабаян, М. Л. Возможности диетической коррекции функциональных запоров у новорожденных и детей раннего возраста / М. Л. Бабаян // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. – 2012. – № 4. – С. 67–71.
2. Беляева, И. А. Дисфункции пищеварительного тракта у детей грудного возраста, перенесших церебральную ишемию : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Беляева И. А. – М., 2007. – 44 с.
3. Беляева, И. А. Дисфункции пищеварения у недоношенных детей / И. А. Беляева, Е. П. Бомбардирова, Э. О. Тарзан // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – № 6. – С. 75–79.
4. Дубровская, М. И. Принципы подбора смесей для искусственного вскармливания детей / М. И. Дубровская, Ю. Г. Мухина, П. В. Шумилов // Трудный пациент. Педиатрия. – 2006. – № 9. – С. 5–11.
5. Захарова, И. Н. Хронические диареи в практике педиатра: современные подходы к диагностике / И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – № 6. – С. 162–165.
6. Климов, Л. Я. Лабораторная диагностика и принципы диетической коррекции непереносимости лактозы у детей грудного возраста / Л. Я. Климов, О. К. Кулешова, М. А. Шелегеда // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – № 5. – С. 105–108.
7. Климов, Л. Я. Эффективность энзимотерапии лактазной недостаточности у детей грудного возраста / Л. Я. Климов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2010. – № 3. – С. 32–33.
8. Корниенко, Е. А. Дифференциальный диагноз хронической диареи у детей // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2011. – № 1. – С. 36–43.
9. Коровина, Н. А. Лактазная недостаточность у детей / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова, Н. Е. Малова // Вопросы современной педиатрии. – 2002. – № 4. – С. 57–61.
10. Мазанкова, Л. Н. Осмотическая диарея у детей и принципы патогенетического лечения // Л. Н. Мазанкова, Т. Э. Боровик, Е. А. Рославцева // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – № 4. – С. 47–53.
11. Мухина, Ю. Г. Современные аспекты проблемы лактазной недостаточности у детей раннего возраста / Ю. Г. Мухина, А. И. Чубарова, В. П. Гераськина // Вопросы детской диетологии. – 2003. – № 1. – С. 50–56.
12. Мухина, Ю. Г. Современные подходы к диагностике и терапии дисахаридазной недостаточности у детей / Ю. Г. Мухина, П. В. Шумилов, М. И. Дубровская, Т. И. Корнева, Е. К. Кургашева // Трудный пациент. Педиатрия. – 2006. – № 9. – С. 12–16.
13. Мухина, Ю. Г. Дисахаридазная недостаточность у детей / Ю. Г. Мухина, П. В. Шумилов, М. И. Дубровская и др. // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – № 3. – С. 56–62.
14. Филиппский, Г. К. Метод раздельного количественного определения лактозы и суммы моносахаридов в копрофильtrate у детей / Г. К. Филиппский, Ю. И. Цаплин // Лабораторное дело. – 1991. – № 10. – С. 80–80.
15. Филиппский, Г. К. Количественное и качественное определение молочной кислоты в копрофильtrate у детей / Г. К. Филиппский, Ю. И. Цаплин // Клиническая лабораторная диагностика. – 1994. – № 3. – С. 32–33.
16. Хавкин, А. И. Микрофлора пищеварительного тракта / А. И. Хавкин. – М. : Фонд социальной педиатрии. – М., 2006. – 416 с.
17. Arola, H. Diagnosis of hypolactasia and lactose malabsorption / H. Arola // Scand. J. Gastroenterol. – 1994. – Vol. 202. – P. 26–35.
18. Goldin, B. R. The effect of milk and lactobacillus feeding on human intestinal bacterial enzyme activity / B. R. Goldin // J. Clin. Nutr. – 1984. – P. 756–761.
19. Heyman, M. B. The Committee on Nutrition. Lactose intolerance in infants, children and adolescents / M. B. Heyman // Pediatrics. – 2006. – Vol. 118. – P. 1279–1286.

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ
У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА
С ЛАКТАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Л. Я. КЛИМОВ, И. Н. ЗАХАРОВА,
О. К. КУЛЕШОВА, В. А. КУРЬЯНИНОВА

В работе представлена клиничко-лабораторная характеристика детей грудного возраста с лактазной недостаточностью (ЛН) в зависимости от выраженности диарейного синдрома. Показана прямая взаимосвязь между интенсивностью диареи и уровнем фекальной экскреции углеводов, лактата и пирувата. В работе установлено наличие высокого уровня фекальной экскреции углеводов у детей с ЛН, манифестирующей запорами. Существование запоров или частота стула от 1 до 4 раз в сутки с патологическими примесями требует обязательного лабораторного обследования для верификации ЛН.

Ключевые слова: лактазная недостаточность, дети грудного возраста, лабораторная диагностика, длительная диарея, колика, запоры

**CLINICAL AND LABORATORY PARALLELS
IN INFANTS
WITH LACTASE INSUFFICIENCY**

KLIMOV L. Ya, ZAKHAROVA I. N.,
KULESHOVA O. K., KURYANINOVA V. A.

The article presents the clinical and laboratory characteristics of infants with lactase insufficiency (LI) depending on the severity of diarrhea syndrome. The results obtained demonstrates the direct correlation between the intensity of diarrhea and fecal excretion levels of carbohydrates, lactate and pyruvate. An important finding is the fact that the authors revealed the severe loss of carbohydrate in children with (LI), manifested by constipation. The existence of constipation or stool with pathological impurities 1–4 times a day requires obligatory laboratory investigation to verify LI.

Key words: lactase insufficiency, infants, laboratory diagnostics, prolonged diarrhea, colic, constipation