

УДК 616.33/34-008.1-053.2-074

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ПИЩЕВОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ

Т.Г. Васильева<sup>1,2</sup>, Т.А. Шуматова<sup>1</sup>, А. Ну<sup>1</sup>, Л.А. Григорян<sup>1</sup>, С.В. Воронин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), <sup>2</sup>Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37)

**Ключевые слова:** факторы риска пищевой непереносимости, генетические маркеры, лактазная недостаточность, муковисцидоз.

### SOME ASPECTS OF MEDICAL CARE FOR CHILDREN WITH FOOD INTOLERANCE

T.G. Vasilyeva<sup>1,2</sup>, T.A. Shumatova<sup>1</sup>, A. Nee<sup>1</sup>, L.A. Grigoryan<sup>1</sup>, S.V. Voronin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation), <sup>2</sup>Regional Clinical Center of specialized medical care (30/27, Ubovichia Str. Vladivostok 690091 Russian Federation)

**Background.** Food intolerance (FI) is a common, complex, multi-disciplinary problem in pediatrics requiring additional search of criteria for the diagnosis, and study of risk factors.

**Methods.** The adverse factors of ontogeny were studied; the coefficient of relative and attributable risk of formation of FI in 50 children aged 10 to 15 years was calculated. The frequency of polymorphisms CC, CT, TT MCM6 gene in 10 children with lactase deficiency was studied. Immunoreactive trypsin in the blood of 24305 newborns was studied.

**Results.** Most of the studied factors were assigned to groups with low and increased susceptibility to the development of FI (88.6%). The high level of attributable risk indicators had only 5 indexes (11.4%). Preliminary data on the frequency of genotypes MCM6 are CC and TT (30%) and CT (40%). The diagnostic and prognostic value of determination of calprotectin in feces during gastrointestinal manifestations of food allergy was proved. The high frequency of latent celiac disease dictates the need to intensify research HLA-DQ2 and DQ8. High levels of immunoreactive trypsin was detected in 1.37% of newborns, positive retest at 0.18%. The incidence of cystic fibrosis was 1 patient at 4861 newborns.

**Conclusions.** In the process of verification of food intolerance it is important to use all available means, from assessing the relative and attributable risk of formation of this pathology to the confirmation of the genetic separate clinical entities.

**Keywords:** risk factors of food intolerance, genetic markers, lactase deficiency, cystic fibrosis.

Pacific Medical Journal, 2015, No. 2, p. 36–39

Пищевая непереносимость (ПН) – распространенная, сложная, мультидисциплинарная проблема педиатрии. Под этим термином скрываются многочисленные заболевания, требующие серьезного дифференциально-диагностического подхода для подбора эффективных методов лечения. Однако ограничение на практике возможности проведения комплекса исследований, включающих серологические, иммунологические, цитоморфологические и генетические методы, а также неспецифичность клинических проявлений отдельных нозологических форм затягивают постановку диагноза, способствуют развитию хронических заболеваний

Васильева Татьяна Геннадьевна – д-р мед. наук, заведующая краевой детской консультативной поликлиникой ККЦ СВМП; e-mail: vladmedic@mail.primorye.ru

гастроинтестинальной зоны, формированию внекишечной патологии и нутритивной недостаточности [10]. В основе ПН лежат иммунные (иммуноглобулин Е-зависимые, иммуноглобулин Е-независимые и смешанные), неиммунные (псевдоаллергические реакции, метаболические нарушения, ферментопатии, пищевая идиосинкразия и пр.), врожденные и приобретенные патогенетические механизмы [14]. Более 20% населения развитых стран имеют пищевую intolerантность или пищевую аллергию [12]. По другим данным, пищевая аллергия чаще отмечается в раннем возрасте, преимущественно в первые 2 года жизни (6–8%). С возрастом заболеваемость снижается, и в общей популяции пищевая аллергия отмечается у 2,5% населения [11].

Полиэтиологичность и сложность верификации диагноза при ПН затрудняют анализ частоты и распространенности этой патологии у детей, особенно в раннем возрасте. Актуальна эта проблема и для Приморского края. Поэтому на первом этапе постановки диагноза с целью определения направления поиска причин ПН педиатры и гастроэнтерологи ориентируются на клинико-анамнестические факторы риска. Однако работ, посвященных данному разделу диагностики ПН, недостаточно.

Цель исследования: анализ факторов риска и разработка принципов дифференциального подхода к диагностике ПН у детей на примере отдельных нозологических форм.

**Материал и методы.** Проведено ретроспективное исследование 50 детей (27 мальчиков и 23 девочки) с ПН и 50 здоровых пациентов (26 мальчиков и 24 девочки) – основная и контрольная группы – в возрасте от 10 до 15 лет. Изучались неблагоприятные факторы онтогенеза, включая перинатальный и постнатальный периоды. Всего проанализировано 44 фактора, имевших высокую информативность и достоверные различия в сравниваемых группах. В соответствии с рекомендациями ВОЗ [5] были определены коэффициенты относительного и атрибутивного риска (ОР и АР) влияния этих факторов на формирование ПН по формулам:

$$OP = P_1/P_2 \text{ и } AP = [f \times (OP-1)] : [f \times (OP-1) + 1] \times 100 \%,$$

где  $P_1$  и  $P_2$  – частота (%) встречаемости изучаемого фактора в основной и контрольной группах,

соответственно, а  $f$  – отношение числа детей с наличием изучаемого фактора к общему числу детей.

Конечным показателем для определения значимости факторов риска служили величины АР, поскольку коэффициенты ОР являются относительными показателями и не отражают пропорции ожидаемых факторов риска [4]. Выделены три степени риска: АР до 10 % – I степень (низкий риск), АР 10,1–20 % – II степень (повышенный риск), АР – 20,1 % и более – III степень (высокий риск) [6].

Также проанализирована частота встречаемости генетического маркера С(-13910)Т (регуляторная область гена лактозы – *LAC*) у 10 детей в возрасте от 8 мес. до 1,5 года с предварительным диагнозом «лактазная недостаточность» с определением частоты структуры полиморфизмов гена *MCM6*: СС, СТ и ТТ [13]. Нормальные и патологические аллели идентифицировали при помощи полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Кроме того, проведено исследование иммунореактивного трипсина в крови 24 305 новорожденных (флюориметрический анализ с применением реагентов DELFIA Neonatal IRT, лаборатория AUTODELFIA, США). У 41 пациента в возрасте от 3 недель до 1,5 мес. из группы риска по муковисцидозу (МВ) определен уровень хлоридов пота на биохимическом анализаторе «Макродакт» (WESCOR, США) в условиях краевой медико-генетической консультации ГАУЗ «ККЦ СВМП» (зав. – канд. мед. наук С.В. Воронин).

Оценка полученных результатов и комплексный системный анализ данных выполнены методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической ( $M$ ) и ее средней ошибки ( $m$ ) и методом линейной корреляции по  $r$ -критерию Пирсона. Степень достоверности разности определялась по критерию Стьюдента.

**Результаты исследования.** При ранжировании неблагоприятных факторов по показателю АР большинство детей были отнесены к группам с низкой и повышенной предрасположенностью к ПН: 45,4±7,5 и 43,2±7,5 %,

соответственно. Пять факторов (11,4±4,8 % детей) продемонстрировали высокий уровень АР (табл.).

У 3 из 10 пациентов с диагнозом «лактазная недостаточность» выявлен генотип СС, подтверждающий врожденную неспособность усвоения лактозы. Генотип СТ определен в 4 случаях. Доказано, что носители генотипа СТ полиморфизма –13910Т>С гена *MCM6* (гетерозиготы) склонны к вторичной лактазной недостаточности, а у гетерозигот СТ полиморфизма –22018Т>С гена *MCM6* непереносимость лактозы встречается редко [13, 15]. У гомозигот ТТ (3 ребенка) была исключена непереносимость лактозы, что обосновало необходимость продолжения поиска причин болезни.

У 39 детей 1,5–12 месяцев с непереносимостью белка коровьего молока было отмечено повышенное содержание кальпротектина в кале относительно показателей уровня белка у детей аналогичного возраста без ПН. При этом отмечена прямая корреляция между уровнем маркера и активностью клинических и гистоморфологических проявлений гастроинтестинальной аллергии. Установлена обратная зависимость между уровнем фекального кальпротектина и применением элиминационной диеты [9].

Основными клиническими проявлениями при манифестации МВ были длительный кашель (81,72±4,58 %), рецидивы бронхообструктивного синдрома (64,78±5,65 %), затяжная или повторные пневмонии (85,91±4,12 %), дистрофия по типу гипотрофии/гипостатуры (90,14±3,54 %), синдром псевдо-Барттера (1,42±0,14 %), выпадение прямой кишки (7,04±3,03 %), мекониевый илеус (4,22±2,38 %), гиперэхогенность кишечника плода, затяжная желтуха новорожденного [1].

В 2014 г. из 24 305 обследованных высокий уровень иммунореактивного трипсина был выявлен у 335 новорожденных (1,37 %). Повторные пробы представлены от 253 пациентов. Положительный ре-тест диагностирован в 41 наблюдении (16,2 %). МВ диагностирован у 5 детей (из них в 2 случаях – вероятный), причем из трех больных двое происходили из семей, где уже были дети с данной патологией.

Таблица

Ранжирование неблагоприятных факторов онтогенеза по степени АР развития пищевой непереносимости у детей

АР	Факторы риска
Низкий	Родостимуляция, угроза прерывания беременности, синдром дыхательных расстройств, стремительные роды, гестоз второй половины беременности, профессиональные вредности матери, хроническая гипоксия плода, внутриутробная пневмония, крупный плод (более 4000 г), недоношенность, острый простой бронхит, преждевременное отхождение околоплодных вод, возраст матери менее 18 лет, поздняя и ранняя неонатальная пневмония, гемолитическая болезнь новорожденного, родоразрешение путем кесарева сечения, самопроизвольный аборт
Повышенный	Неполноценное питание матери во время беременности и при лактации, неиспользование декретного отпуска, отягощенный генеалогический анамнез по линии матери, внутриутробное инфицирование, хронические заболевания отца, возраст матери более 30 лет, искусственное прерывание беременности, острые респираторные заболевания, обострение хронической патологии матери во время беременности, синдром задержки внутриутробного развития, перинатальное поражение центральной нервной системы, хроническая фетоплацентарная недостаточность, асфиксия в родах, родовая травма, локализованные гнойно-воспалительные заболевания
Высокий	Перенесенные кишечные инфекции, синдром избыточного роста условно патогенной флоры в кишечнике, медикаментозное лечение беременной, ранний перевод на искусственное вскармливание, гестоз первой половины беременности

**Обсуждение полученных данных.** Кроме изученных критериев риска, есть прямые анамнестические и лабораторные доказательства отдельных нозологических форм ПН.

В структуре ПН у детей первого года жизни ведущее место занимает непереносимость лактозы, нередко обусловленная поздним стартом созревания ферментной системы кишечника. С этой проблемой педиатры встречаются часто. Тактика диагностики дефицита лактазы известна. Наличие в клинике кислой диареи, усиленного газообразования на фоне вскармливания грудным молоком, повышенной концентрации дисахаридов в кале (реакция Бенедикта), положительного терапевтического эффекта при использовании низколактозной диеты позволяют верифицировать данный диагноз. Несмотря на малую выборку пациентов с лактазной недостаточностью, представленную в данной статье, предварительные результаты генетического анализа отражают важность данного метода исследования при ПН, позволяя прогнозировать формирование непереносимости лактозы после 1,5 года.

Существуют дополнительные методы диагностики лактазной недостаточности (водородный дыхательный тест, нагрузочный тест с лактозой) [8]. Но в Приморском крае данные методики не внедрены в практическое здравоохранение. Необходимо учитывать возможность сочетания лактазной недостаточности с другими факторами, лежащими в основе ПН. При отсутствии эффекта от проводимой терапии следует продолжить поиск ее причин. И в первую очередь важно исключить пищевую аллергию, врожденные и приобретенные ферментопатии, нарушения обмена веществ.

Так, при непереносимости белков коровьего молока часто регистрируется связь манифестации диспепсии, аллергического дерматита, ринита, орального аллергического синдрома с введением в рацион питания ребенка молочных продуктов и смесей на основе коровьего молока. Терапевтический эффект диеты, гидролизных смесей, высокий уровень специфического иммуноглобулина Е, данные кожных проб, лимфонодулярная гиперплазия, эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки тонкой кишки – важные критерии диагностики данной нозологической формы [14]. При этом нередко в процессе дифференциальной диагностики между функциональными нарушениями, хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и ПН используются методы определения биомаркеров (белков) «фекального воспаления». К числу белков такого типа относят лактоферрин, лизоцим, эластазу, миелопероксидазу и кальпротектин. Повышение концентрации фекального кальпротектина отмечают более чем у 90 % больных с воспалительными заболеваниями кишечника [7]. Исследования, проведенные в Приморском крае, доказали диагностическую и прогностическую значимость определения этого белка в кале при гастроинтестинальных проявлениях пищевой аллергии.

Для целиакии характерна связь появления клиники заболевания (полифекалия, хроническая диспепсия,

замедление роста, нутритивная недостаточность) с введением в рацион продуктов, содержащих глютен. Кроме клинко-анамнестических критериев, в практике врача используют лабораторные доказательства глютенной энтеропатии. К ним относят серологические маркеры: высокий уровень в крови антител классов иммуноглобулинов А и G к глиадину и к его деамидированным пептидам, к тканевой трансглутаминазе, а также морфологические изменения в биоптате тонкого кишечника, полученного до введения элиминационной диеты (гипертрофия крипт с атрофией ворсинок преимущественно диффузного характера). Актуальна верификация диагноза при латентном течении заболевания, при нарушении этапов верификации целиакии. Для этого необходимо использовать дополнительные методы. В Приморском крае имеется возможность подтверждения данной патологии на генетическом уровне. В лаборатории краевой медико-генетической консультации ГАУЗ «ККЦ СВМП» исследуются две изоформы HLA-DQ<sub>2</sub> и DQ<sub>8</sub>, которые выявляются у более 95 % больных целиакией [2]. Однако практикующие врачи редко прибегают к данному виду диагностики.

Приморский край характеризуется высоким уровнем заболеваемости МВ: 1 больной на 4861 новорожденного в 2014 г. (по России – 1 на 10498 новорожденных) [3]. Это необходимо учитывать в процессе дифференциальной диагностики ПН у детей раннего возраста. Введение неонатального скрининга с определением уровня иммунореактивного трипсина в крови новорожденных, повторного его исследования при положительном первичном тесте (21–28 дни жизни) позволило сократить сроки верификации диагноза в среднем с 5 лет жизни в 2006 г. до 3 месяцев – в настоящее время. В процессе динамического наблюдения за данным контингентом больных надо помнить, что МВ могут сопутствовать лактазная недостаточность, целиакия и пищевая аллергия [4]. На любом этапе верификации диагноза важна ДНК-диагностика. В краевой медико-генетической консультации в настоящее время исследуются только 8 наиболее значимых мутаций гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (всего известно более 1200 мутаций, из них в России чаще определяются 33).

#### Заключение

ПН – актуальная проблема практического здравоохранения Приморского края, требующая комплексного подхода с целью изучения распространенности, структуры этиопатогенетических механизмов, эффективности превентивных и терапевтических мероприятий. Для этого в крае есть все предпосылки. В процессе верификации диагноза важно использовать существующие возможности: от оценки относительного и атрибутивного рисков формирования данной патологии до генетического подтверждения отдельных нозологических форм. Вероятно, необходимо вернуться к вопросу о создании краевого центра по изучению ПН у детей.

## References

1. Vasileva T.G., Shishatskaya S.N., Ni A.N. Some aspects of the defeat of the respiratory organs and gastrointestinal tract in children with cystic fibrosis // issues of Modern Pediatrics. 2013. Vol. 12, No.1. P. 162–165.
2. Vakhmyanins N.V. Celiac disease and metabolic disorders // Clinical and laboratory consultation. 2011. No. 1. P. 15–19.
3. Kapranov N.I. Modern diagnostics, therapy and social adaptation of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation // Pediatrics. 2014. Vol. 93, No. 4. P. 6–10.
4. Cystic fibrosis / edited by N.I. Kapranov and N.Yu. Kashirskiy. M.: Medpractice -M, 2014. 671 p.
5. Podolnaya M.A., Kobrinский B.A. Indicators and methods of calculating the epidemiological risk characteristics // Russian Bulletin of Perinatal and Pediatrics. 2000. No. 6. P. 52–54.
6. Polunin V.S., Nesterenko E.I., Popov V.A. [et al.] Medical and social risk factors for spinal cord malformations // Russian medical Journal. 2006. No. 1. P. 1.
7. Tatianina O.F., Potapov A.S., Namazova L.S. [et al.] Fecal calprotectin - a marker of inflammation in the intestinal bowel disease in children // Pediatric Pharmacology. 2008. Vol. 5, No. 3. P. 13–19.
8. Chubarova A.I., Mikhina Yu.G., Kurgasheva E.K. [et al.] Determination of the hydrogen concentration in the expired air in children with lactase deficiency // Issues of Children Sitology. 2009. Vol. 7, No. 4. P. 10–15.
9. Shumatova T.A., Prikhodchenko N.G. Evaluating the effectiveness of diet therapy in infants // Russian Bulletin of Perinatal and Pediatrics. 2014. No. 5. P. 82–86.
10. Shumatova t.A., Prikhodchenko N.G., Efremova I.V. [et al.] Clinical and laboratory analysis of enteral nutritional support of children with severe disorders of intestinal absorption // Pacific Medical Journal. 2013. No. 1. P. 38–41.
11. Gonsalves N. Food allergies and eosinophilic gastrointestinal illness // Gastroenterol. Clin. N. Am. 2007. No. 36. P. 75–91.
12. Yurdagül Z., Eckhart G.H., Martin R. The differential diagnosis of food intolerance // Dtsch. Arztebl. Int. 2009. Vol. 106, No. 21. P. 359–370.
13. Olds L.C., Sibley E. Lactase persistence DNA variant enhances lactase promoter activity *in vitro*: functional role as a cis regulatory element // Hum. Molec. Genet. 2003. No. 12. P. 2333–2340.
14. Sicherer S.H. Clinical aspects of gastrointestinal allergy in childhood // Pediatrics. 2003. No. 111. P. 1609–1616.
15. Swallow D.M. Genetics of lactase intolerance // Ann. Rev. Genet. 2003. No. 37. P. 197–219.

Поступила в редакцию 08.02.2015.

### Некоторые аспекты организации медицинской помощи детям с пищевой непереносимостью

Т.Г. Васильева<sup>1,2</sup>, Т.А. Шуматова<sup>1</sup>, А. Ни<sup>1</sup>, Л.А. Григорян<sup>1</sup>, С.В. Воронин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), <sup>2</sup> Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37)

**Резюме.** Изучены неблагоприятные факторы онтогенеза, проведен расчет коэффициентов относительного и атрибутивного рисков формирования пищевой непереносимости (ПН) у 50 детей в возрасте от 10 до 15 лет. Получены предварительные данные о частоте полиморфизмов гена МСМ6 у 10 детей с лактазной недостаточностью. Проведено исследование иммунореактивного трипсина в крови 24305 новорожденных. К высокому уровню атрибутивного риска были отнесены 11,4% изученных показателей. Частота генотипов гена МСМ6: СС, ТТ (по 30%) и СТ (40%). Высокое содержание иммунореактивного трипсина выявлено у 1,37% новорожденных, положительный ре-тест – у 0,18%.

**Ключевые слова:** факторы риска пищевой непереносимости, генетические маркеры, лактазная недостаточность, муковисцидоз.

УДК 611.818/611.82:612.127

## ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ГАЗОТРАНСМИТТЕРНЫХ НЕЙРОНОВ В МОЗГЕ

М.С. Старцева, А.Е. Коцюба, В.М. Черток

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

**Ключевые слова:** оксид азота, монооксид углерода, сероводород, ядра каудальной части ствола мозга.

### THE SPATIAL ORGANIZATION OF GAS-TRANSMITRAL NEURONS IN THE BRAIN

M.S. Startseva, A.E. Kotsuba, V.M. Chertok  
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation)

**Background.** The research objective is an analysis of spatial relations of gas-transmitral neurons in the caudal portion of the brain stem of rats.

**Methods.** The study was performed on 12 adult male rats Wistar weighing 200–240g. Immunopositive neurons groups were studied with immunohistochemical methods for nitric oxide synthase, heme oxygenase-2, and cystathionine β-synthase in the projection of the nucleus of the solitary tract, small-cell and gi-ant cell reticular nucleus.

**Results.** Dimensions, share and concentration of NO-, CO- and H<sub>2</sub>S- of immunopositive neurons as well as their distribution in each of the investigated nuclei are exceptionally unique. Most of these cells were located in close proximity to each other, forming more or less distinct clusters of neurons of different mediator specificity.

**Conclusions.** In the organization of vasomotor nuclei there are structural conditions for cooperation NO-, CO- and H<sub>2</sub>S- of immunopositive neurons and their integration into functional nerve centers of the brain that enhances the management of complex processes in the body.

**Keywords:** nitric oxide, carbon monoxide, hydrogen sulfide, caudal nucleus of the brain stem.

Pacific Medical Journal, 2015, No. 2, p. 39–43.

Оксид азота, оксид углерода и сероводород составляют семейство биологически активных газов, так называемый «газообразный триумвират», осуществляющий в мозге, прежде всего, сигнальную функцию [12, 15]. В ряде работ подробно описаны биологические эффекты и механизмы действия каждой из указанных молекул как на уровне структурных образований мозга, где происходит их синтез, так и органов-мишеней, чаще всего сосудов [3, 4, 9, 13, 14]. Не так давно появились сообщения,

Черток Виктор Михайлович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии ТТМУ; e-mail: chertokv@mail.ru