

14.01.08. – педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

:

доктор медицинских наук, профессор

:

– доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета

– доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры педиатрии факультета дополнительного профессионального образования

:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г. в «\_\_» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н.Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, и на сайте университета [www.usma.ru](http://www.usma.ru), а также с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: [vak3.ed.gov.ru](http://vak3.ed.gov.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
д.м.н., профессор

Гришина Ирина Федоровна

## А а ос

Последние десятилетия в Российской Федерации, как и во всем мире, увеличивается количество детей с нарушениями нутритивного статуса. В ряде российских исследований (Захарова И.Н., 2014; Комарова О.Н., 2014; Скворцова В.А., 2011) показано, что тенденцией последнего десятилетия является увеличение числа детей с низким ростом и дефицитом массы тела, отставанием в биологическом развитии, уменьшением широтных и обхватных размеров тела и функциональных показателей.

Многочисленными зарубежными исследованиями (Cornelio-Nieto J.O., 2007; Liu L., 2014; Stratton R.J., 2004) доказано, что больные с недостаточностью питания имеют повышенный риск инфекционных осложнений, более длительные сроки пребывания на стационарном лечении, более высокий риск смертности и, соответственно, повышение стоимости их лечения. К долговременным негативным эффектам от недостаточности питания в детском возрасте ученые (Bhutta Z.A., 2008; Cornelio-Nieto J.O., 2007; Liu L., 2014; Gluckman P.D, 2011; Kar B., 2008) относят: повышенный риск смертности, задержку развития моторики, ухудшение познавательной способности и успеваемости в школе, уменьшение безжировой компоненты массы тела и снижение работоспособности во взрослом периоде жизни.

Этиология недостаточности питания в России, как и в большинстве стран в наши дни, изменилась. Это состояние возникает, не в результате алиментарного фактора, а вследствие различных заболеваний, приводящих к увеличению потребности в нутриентах или ухудшению их усвоения (Sermet-Gaueilus I., 2000; Баранов А.А., 2015).

Эти факты делают актуальным вопрос своевременной и качественной диагностики и прогнозирования сроков и причин недостаточности питания у детей.

На основании клинической и лабораторно-инструментальной оценки здоровья и особенностей состояния желудочно-кишечного тракта разработать алгоритм дифференцированной тактики наблюдения детей раннего и дошкольного возраста с недостаточностью питания.

1. Выявить предикторы формирования недостаточности питания у детей раннего и дошкольного возраста.
2. Оценить характер питания детей раннего и дошкольного возраста.
3. Оценить функциональное состояние желудочно-кишечного тракта по данным лабораторного и инструментального исследования.
4. Выявить морфологические особенности состояния кишечника у детей с недостаточностью питания по данным эндоскопического исследования.
5. Выявить возможные причины недостаточности питания.
6. Определить информативные признаки, позволяющие прогнозировать сроки формирования недостаточности питания, выявлять ее возможные причины, и разработать алгоритм наблюдения за этими детьми.

В результате комплексного клинико-лабораторно-инструментального обследования здоровья и морфо-функционального состояния ЖКТ у детей раннего и дошкольного возраста выявлены предикторы формирования недостаточности питания: осложненное течение беременности и родов (OR=5,9; 95% ДИ [2,69÷12,61]); последствия ППЦНС на первом году жизни (OR=4,7; 95%ДИ [1,7÷12,7]) с последующим формированием РЦОН (OR=4,6; 95%ДИ [2,1÷10,0]); раннее прекращение грудного вскармливания (OR=3,0; 95%ДИ [1,4÷6,3]); начало прикорма с глютенсодержащих каш (OR=6,5; 95%ДИ [2,4÷16,9]). Показано, что в структуре сопутствующей патологии достоверное влияние на формирование недостаточности питания оказывают атопический дерматит (OR=8,2; 95%ДИ [2,4÷28,2]) и перенесенные острые кишечные инфекции (OR=4,4; 95%ДИ [1,8÷10,4])

Показано, что у всех детей недостаточность питания сопровождается нарушениями морфофункционального состояния кишечника в виде воспалительных (100%), иммунологических (62,5%), микробиологических (70,8%), аллергических изменений (47%), расстройств моторики верхних и нижних отделов ЖКТ (100%).

Впервые продемонстрированы ультраструктурные изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у детей с недостаточностью питания, в виде мононуклеарной инфильтрации (92,5%), деструкции энтероцитов с вакуолизацией их цитоплазмы (65%), деструкции щеточной каймы (25%), наличия большого количества тучных клеток в состоянии дегрануляции (15%) и снижения числа митохондрий в энтероцитах (13,3%).

Доказано, что группа детей раннего и дошкольного возраста с недостаточностью питания не является однородной. Ведущими причинами, приводящими к формированию данного состояния, являются гастроинтестинальная пищевая аллергия (42,5%), резидуальные явления ППЦНС (33,3%), нарушения микробиоты кишечника (24,2%).

Выявлены информативные признаки, позволяющие прогнозировать сроки формирования недостаточности питания у детей раннего и дошкольного возраста, и разработан способ определения ведущей причины недостаточности питания на основании неинвазивных методов обследования, доступных на догоспитальном этапе.

Практическому здравоохранению предложено разработанное решающее правило прогноза сроков формирования недостаточности питания в раннем и дошкольном возрасте, определения ее ведущей причины на доклиническом этапе. Это позволяет снизить частоту госпитализации детей в специализированное отделение и ограничить применение инвазивных эндоскопических методов диагностики.

Предложен алгоритм наблюдения за детьми раннего возраста, относящимися к группе риска по формированию нарушения питания, в амбулаторно-поликлинических условиях.

1. Предикторами формирования недостаточности питания являются: патологическое течение беременности и родов, перинатальная патология ЦНС и ее резидуальные явления, нерациональное вскармливание и питание детей, функциональные нарушения кишечника, высокая частота заболеваемости, аллергические реакции на продукты питания.

2. У всех детей раннего и дошкольного возраста с недостаточностью питания в различной степени выраженности наблюдаются нарушения морфо-функционального состояния кишечника в виде воспалительных, иммунологических, микробиологических, аллергических изменений, расстройств моторики верхних и нижних отделов ЖКТ.

3. Группа детей раннего и дошкольного возраста с недостаточностью питания не является однородной. Ведущими причинами развития данного состояния являются: гастроинтестинальная пищевая аллергия (42,5%), перинатальная патология ЦНС и ее резидуальные явления (33,3%) и нарушения микробиоты кишечника (24,2%).

4. Выявленные анамнестические, клинические, лабораторные информативные признаки, позволяют прогнозировать сроки формирования недостаточности питания в раннем и дошкольном возрасте и определять ее возможную ведущую причину.

Разработанный алгоритм обследования и лечения детей с недостаточностью питания внедрен в работу амбулаторно-поликлинического звена, консультативной поликлиники и гастроэнтерологического отделения МАУ ДГКБ №9 города Екатеринбурга и рекомендован к использованию участковым педиатрам города Екатеринбурга.

Результаты исследований доложены на научно-практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии и детской хирургии» (Екатеринбург, 2010), областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии» (Екатеринбург, 2010), на международной конференции «Славяно-Балтийский форум. Гастро-2011» (Санкт-Петербург, 2011) и на «Конгрессе педиатров Урала» (Екатеринбург, 2012). По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Диссертация изложена на 154 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, обсуждения результатов работы, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Текст иллюстрирован 42 таблицами, 12 рисунками и 9 клиническими примерами. Список литературы включает 118 отечественных и 105 иностранных источников.

Работа выполнена на кафедре поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП ФГБОУ ВО Уральского государственного медицинского университета Минздрава России (ректор – д.м.н., профессор С.М. Кутепов).

С 2009 по 2015 год было проведено сравнительное когортное ретроспективно-проспективное исследование 160 детей раннего и дошкольного возраста на базе специализированного гастроэнтерологического отделения МАУ ДГКБ №9 (главный врач - А.А.Карлов).

Основную группу составили 120 детей раннего и дошкольного возраста с недостаточностью питания. Они были разделены на 2 подгруппы в зависимости от возраста: от 1 до 3 лет – 58 детей (48%), с 4 до 6 лет – 62 ребенка (52%).

Критерии включения в основную группу: дети от 1 года до 6 лет, родившиеся доношенными, с нормальными антропометрическими показателями при рождении, имеющие на момент исследования показатели массы тела в пределах первого коридора региональных центильных таблиц оценки физического развития (масса/рост) и ИМТ  $< -2,0$  SDS (по критериям ВОЗ, 2011), поступившие в отделение с направительным диагнозом: синдром мальабсорбции.

Критериями исключения из основной группы исследования явились: недоношенность, задержка внутриутробного развития, врожденные TORCH-ассоциированные инфекции, врожденные пороки развития внутренних органов, органическое поражение ЦНС, генетические заболевания и болезни обмена веществ, перенесенные оперативные вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта, первичная дисахаридазная недостаточность, эндокринные заболевания (сахарный диабет I типа, гипотиреоз), целиакия, воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона).

Группу сравнения составили 40 детей от 1 до 6 лет, находящиеся в отделении по поводу функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, без признаков недостаточности питания с  $-2,0$  SDS  $<$  ИМТ  $>$   $+2,0$  SDS. Они также были разделены по возрасту на 2 подгруппы: от 1 до 3 лет – 20 детей, с 4 до 6 лет – 20 детей. Родители всех детей давали информированное согласие на проведение обследования. Общий дизайн исследования представлен на рисунке (рис.1).

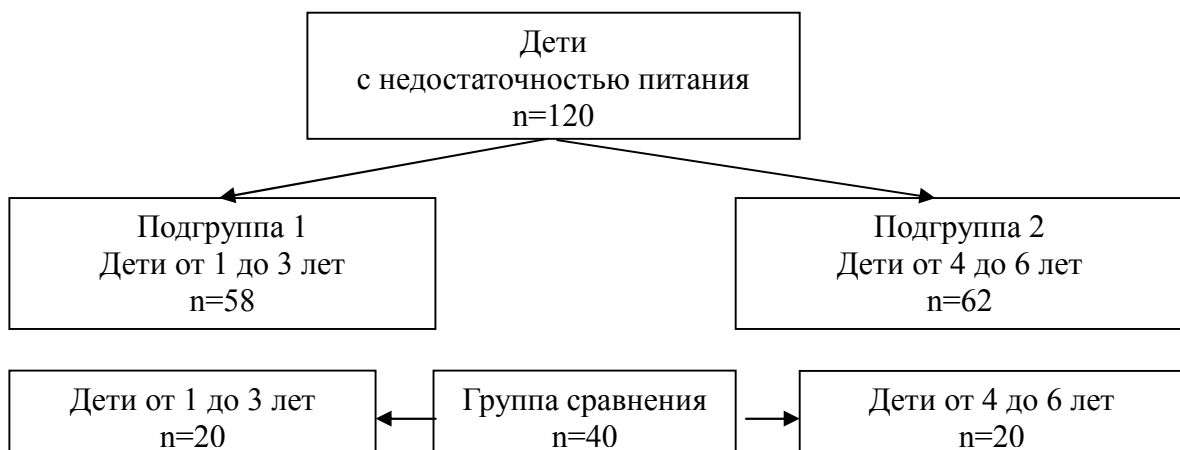


Рис. 1. Дизайн исследования



У всех детей были проанализированы жалобы, проведен анализ медицинской документации (история развития ребенка, ф.112/у), оценено физическое развитие, структура заболеваемости, состояние ЦНС, результаты лабораторно-инструментального обследования.

Физическое развитие наблюдаемых больных оценивалось с использованием региональных центильных таблиц и регрессионных шкал физического развития (Бабина Р.Т., Санникова Н.Е., Вахлова И.В., 2005). Оценка ИМТ проводилась согласно критериям расстройств питания ВОЗ (2011).

Всем детям проводился анализ суточного рациона питания с расчетом фактического потребления основных пищевых веществ в сопоставлении с существующими нормативами для анализируемых возрастных групп (Н.Е.Санникова с соавт., 2016).

Общеклиническое обследование детей включало в себя исследование гемограммы, общего анализа мочи и копрограммы. Содержание муцина и сывороточного белка в кале определяли с помощью пробы Трибуле-Вишнякова. Анализ состояния кишечной микрофлоры проводился методом рутинного бактериологического исследования кала.

Лактазную недостаточность диагностировали с помощью нагрузочного теста с лактозой. Диагноз устанавливался при выявлении плоской гликемической кривой у пациента (то есть прирост гликемии менее 20% от исходного уровня) после нагрузки лактозой.

Состояние местного иммунитета кишечника оценивалось по данным определения секреторного IgA в кале. Исследование проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа. Диагностика пищевой аллергии включала в себя определение уровня общего IgE и специфических IgE на пищевые аллергены методом иммуноферментного анализа. Всем детям проводился анализ крови на наличие антител к глиадину и тканевой трансглутаминазе для диагностики целиакии. Выявление повышенного уровня данных антител являлось критерием исключения из исследования.

Эзофагогастродуоденофиброскопию выполняли эндоскопом «Olympus GIF P30» по стандартной методике без применения анестезиологического пособия (врач-эндоскопист Рокина Л.В.). В ходе исследования проводился забор биоптатов из постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки. При исследовании биоптатов в световом микроскопе определялись высота ворсин, глубина крипт, дистрофические изменения энтероцитов, характер воспалительного инфильтрата. Одновременно проводилась электронная микроскопия биоптатов постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки на базе МБУ «Клинико-Диагностический Центр» (главный врач - д.м.н., профессор Я.Б. Бейкин). Ультратонкие срезы получали на ультратоме Leica EM UC6, контрастировали цитратом свинца и исследовали в электронном микроскопе Morgagni 268. Ректосигмоидоскопия проводилась ректоскопом «Olympus CF i10» по стандартной методике. Забор биоптатов проводился со слизистой оболочки прямой и сигмовидной кишки, исследовался характер воспалительного инфильтрата в световом микроскопе.

С целью оценки моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта всем пациентам была проведена [периферическая электрогастроэнтерография](#) с помощью прибора «[Гастроскан - ГЭМ](#)».

Статистическая обработка материала проведена на персональном компьютере с использованием пакета программ «Statistica, 6.0». Применялись методы параметрической и непараметрической статистики. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ . Для выявления корреляционных связей между количественными признаками использовался коэффициент корреляции Пирсона, между качественными признаками – коэффициент ассоциации гамма (gamma association). Использовали методы эпидемиологической статистики с вычислением отношения шансов (OR) и расчётом доверительных интервалов (95% ДИ).

Прогнозирование вероятных сроков и причин развития недостаточности питания проводилось с помощью метода дискриминантного анализа с определением наиболее информативных диагностических критериев и

созданием математической модели для классификации новых случаев. Для упрощения применения математической модели определения ведущей причины недостаточности питания в повседневной практике, мы использовали пакет Excel, входящий в пакет программ Microsoft office, выполняющий математическую обработку данных вместо врача.

На основании ретроспективного анализа историй развития детей мы установили, что в наши дни социальные факторы не приводят к формированию недостаточности питания, так как большинство детей основной группы родились в полных (74,1%) семьях со средним (59,2%) и высоким (20,8%) уровнем доходов.

При изучении сроков формирования недостаточности питания установлено, что у большинства детей данное состояние возникает уже во втором полугодии жизни (60%), реже с года до трех лет – 20,8% (рис. 2).

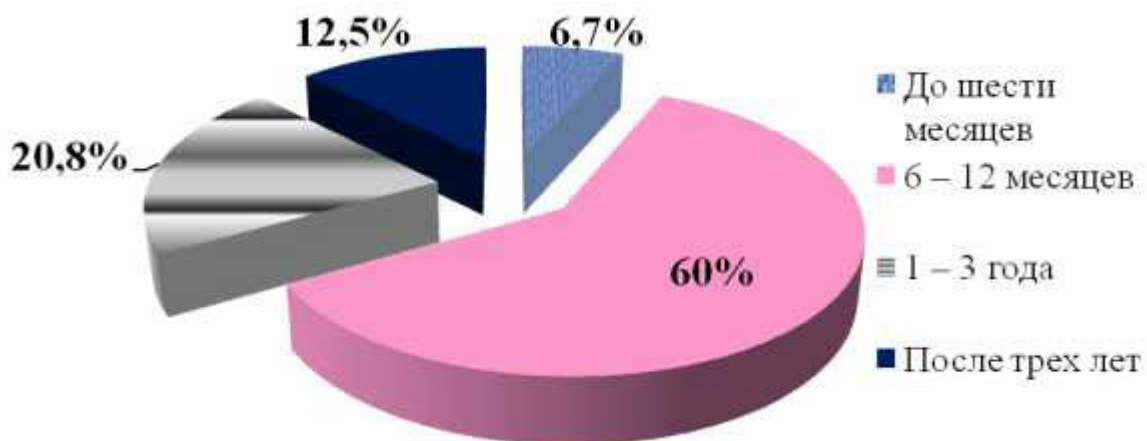


Рисунок 2 – Сроки формирования недостаточности питания у детей

С помощью методов эпидемиологической статистики, выявлены основные предикторы формирования недостаточности питания у детей по данным перинатального анамнеза, анализа заболеваемости и особенностей вскармливания (табл.1).

Таблица 1 - Основные предикторы формирования недостаточности питания у детей раннего и дошкольного возраста

Признак	OR	95%
Преэклампсия при беременности	5,9	[2,69÷12,61]
Слабость и дискоординация родовой деятельности	3,68	[1,6÷8,4]
ППЦНС средней ст. тяжести в анамнезе	4,7	[1,7÷12,7]
РЦОН	4,6	[2,1÷10,0]
Церебрастенический синдром	3,6	[1,5÷8,8]
Миотонический синдром	8,2	[2,4÷28,1]
Грудное вскармливание менее 6 месяцев	3,0	[1,4÷6,3]
Начало прикорма с глютенсодержащих каш	6,5	[2,4÷16,9]
Диарея на введение глютенсодержащих каш	3,9	[1,4÷10,7]
Кишечные инфекции	4,4	[1,8÷10,4]
Атопический дерматит	8,2	[2,4÷28,2]

Установлено, что из факторов анамнеза значимое влияние на формирование недостаточности питания у детей раннего и дошкольного возраста оказывают патологическое течение беременности и родов, ППЦНС и его резидуальные явления, нарушения в питании на первом году жизни, высокая частота заболеваемости кишечными инфекциями и наличие атопии.

Анализ физического развития на момент обследования показал наличие дефицита массы тела у детей основной группы от 15% до 36%; часть детей (38,3%) имела и отставание в росте от 2 до 8 см. Согласно нормативам ВОЗ (2011), все дети основной группы имели индекс массы тела  $< -2,0$  SDS, достоверно ниже, чем у детей группы сравнения.

При комплексной оценке физического развития дисгармоничный морфофункциональный статус был выявлен у 70,8% обследованных детей, у 29,2% - морфофункциональный статус был резко дисгармоничным. В группе сравнения подавляющее большинство детей имели гармоничный морфофункциональный статус.

При оценке физического развития по уровню биологической зрелости у 43,3% детей основной группы выявлено отставание от паспортного возраста за счет низких годовых прибавок длины тела и замедления темпов прорезывания зубов. Более чем у половины детей с недостаточностью питания (56,7%) и всех детей из группы сравнения физическое развитие по уровню биологической зрелости соответствовало паспортному возрасту.

У детей с недостаточностью питания достоверно чаще регистрировались жалобы на поносы ( $p=0,0011$ ), срыгивания ( $p=0,015$ ) и метеоризм ( $p=0,04$ ). Дети старшей возрастной группы с недостаточностью питания чаще жаловались на боли в животе ( $p=0,077$ ), жалобы на срыгивания выявлены чаще у детей 1-3 лет ( $p=0,013$ ), на разжиженный стул, также у детей 1-3 лет ( $p=0,012$ ). У большинства детей основной группы отмечено снижение (56,7%) и избирательность (26,7%) аппетита, однако достоверных различий с группой сравнения по этому признаку не выявлено ( $p=0,11$ ).

При объективном осмотре детей с недостаточностью питания достоверно чаще имели место уменьшение толщины подкожно-жирового слоя ( $p=0,0000$ ), снижение тургора тканей ( $p=0,0000$ ), проявления атопического дерматита ( $p=0,039$ ), дистрофические изменения кожи и ее придатков ( $p=0,037$ ) и метеоризм ( $p=0,0004$ ). Болезненность при пальпации живота, обложенность языка, вегетососудистые нарушения являлись наиболее частыми объективными изменениями в обеих сравниваемых группах детей. Достоверных различий между результатами физикального обследования детей 1-3 лет и 4-6 лет не было найдено.

Ведущие места в структуре заболеваемости наблюдаемых детей занимали болезни органов дыхания и анемия. Структура заболеваемости детей с недостаточностью питания отличалась более высокой частотой атопического дерматита (40% против 7,5%,  $p=0,0015$ ) и перенесенных острых кишечных инфекций (52,5% против 20%,  $p=0,012$ ). При анализе структуры заболеваемости в возрастных группах установлено, что перенесенные кишечные инфекции

достоверно чаще выявлялись у детей основной группы в 4-6 лет ( $p=0,04$ ), а рецидивирующие ОРЗ – у детей с недостаточностью питания 1-3 лет ( $p=0,042$ ).

Большинству детей с недостаточностью питания (69%,  $p=0,0285$ ) был поставлен диагноз РЦОН, в структуре которой достоверно чаще, чем в группе сравнения, регистрировались церебрастенический синдром ( $p=0,0412$ ) и миатонический синдром ( $p=0,0024$ ). Установлены прямые корреляционные связи между наличием у детей церебрастенического синдрома и снижением аппетита ( $G=0,93$ ;  $p=0,000$ ), а также между наличием миатонического синдрома и жалобами на запоры ( $G=0,56$ ;  $p=0,000003$ ).

При анализе рациона питания наблюдаемых детей на момент обследования в обеих возрастных подгруппах, мы выявили дефицит белков (82,5%,  $p<0,009$ ) и жиров (77,5%,  $p<0,000$ ), что привело и к достоверному снижению энергетической ценности питания ( $p<0,000$ ). Суточный объем питания был меньше рекомендуемой возрастной нормы в обеих возрастных группах и достоверно меньше, чем в группе сравнения ( $p=0,000$ ). Таким образом, у детей основной группы выявлен количественный и качественный дефицит в рационе питания. Анализируя причины такого дефицита питания, установлено, что более чем у половины детей он был связан со снижением аппетита, малым объемом порций. Достоверно чаще в основной группе были исключены из рациона питания глютенсодержащие продукты ( $p=0,0009$ ) и некоторые виды мяса ( $p=0,048$ ), в связи с их непереносимостью.

Наблюдаемым детям было проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование на базе гастроэнтерологического отделения Детской городской клинической больницы №9 г. Екатеринбурга.

Снижение уровня железа сыворотки и гипопротеинемия достоверно чаще выявлялись у детей с недостаточностью питания ( $p=0,0024$ ,  $p=0,0005$ ). По другим показателям биохимического анализа крови достоверных различий с группой сравнения не выявлено. При сравнении данных гемограммы детей 1-3 лет и 4-6 лет, в младшей возрастной группе снижение уровня гемоглобина

регистрировалось значительно чаще, чем в группе сравнения того же возраста ( $p=0,041$ ).

При анализе копрограммы у детей с недостаточностью питания достоверно чаще регистрировалась стеаторея за счет нейтрального жира ( $p=0,047$ ) и жирных кислот ( $p=0,0000$ ), а также амилорея ( $p=0,0071$ ), что характерно для нарушения процессов переваривания и всасывания. Муцин в кале определялся у 54,2% детей с недостаточностью питания (в группе сравнения 17,5%,  $p=0,0388$ ), что свидетельствовало об активном воспалительном процессе в толстой кишке. Сывороточный белок был обнаружен в кале у 48,3% детей с недостаточностью питания (против 12,5% в группе сравнения,  $p=0,0195$ ) что характерно для повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника. Была выявлена прямая корреляционная связь между выявлением жирных кислот в копрограмме детей основной группы и наличием сывороточного белка в кале ( $G=0,46$ ;  $p=0,00017$ ), а также между обнаружением в копрограмме йодофильных бактерий и положительным результатом анализа кала на муцин ( $G=0,46$ ;  $p=0,0006$ ).

Отклонения в состоянии местной иммунной системы кишечника при определении уровня секреторного IgA в кале отмечены у 62,5% детей с недостаточностью питания, достоверно чаще они регистрировались в младшей возрастной группе ( $p=0,019$ ). Низкие значения sIgA определялись у 34,2% детей основной группы, достоверно чаще, чем у детей с нормальными антропометрическими показателями в обеих возрастных подгруппах. У значительного числа больных были получены значения sIgA выше средних (28,3%), что является реакцией местного иммунитета на активный воспалительный процесс в кишечнике (табл. 2). Установлена тесная корреляционная связь между высокими значениями секреторного IgA и положительными тестами на содержание муцина в кале в обеих возрастных группах ( $G=0,93$ ;  $p < 0,0001$ ).

Таблица 2 - Уровень секреторного иммуноглобулина А в копрофильтратах наблюдаемых детей (абс.,%)

Уровень sIgA в кале	Основная группа n=120				Группа сравнения n=40				P	
	С 1 года до 3 лет, n=58		С 4 до 6 лет, n=62		С 1 года до 3 лет, n=20		С 4 до 6 лет, n=20			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	2:6	4:8
	1	2	3	4	5	6	7	8		
Нормальный (26-138 мг/л)	17	29,3	28	45,1	16	80	17	85	<b>0,019</b>	0,15
Низкий (0-26 мг/л)	26	44,8	15	24,2	1	5	0	0	<b>0,01</b>	<b>0,03</b>
Высокий (>138 мг/л)	15	25,9	19	30,6	3	15	3	15	0,55	0,39

Нами проведен анализ состояния микрофлоры кишечника в зависимости от состояния местного иммунитета. При нормальном состоянии иммунитета, более чем у половины детей наблюдался нормальный биоценоз кишечника. При сниженном уровне sIgA нормальный биоценоз кишечника найден только в 9,75% детей. У остальных детей с высокой частотой выявлялось снижение количества лакто- и бифидобактерий, избыточный рост бактерий *Klebsiella* и грибов рода *Candida* ( $p < 0,05$ ). При высоком уровне секреторного IgA нормальный состав микрофлоры выявлен в 17,6% случаев. Достоверно чаще по сравнению с детьми с нормальным уровнем секреторного IgA выявлялось снижение количества бифидобактерий ( $p = 0,013$ ) и массивный рост представителей условно-патогенной флоры ( $p < 0,0002$ ).

Лактазная недостаточность выявлена у 46,6% детей младшей подгруппы с недостаточностью питания и 30,6% детей дошкольного возраста. В группе сравнения гиполактазии не было выявлено ни у одного пациента. Установлены прямые корреляционные связи средней силы между выявлением лактазной недостаточности и наличием в анамнезе перенесенных кишечных инфекций ( $G = 0,399$ ;  $p = 0,0011$ ), а также ранним началом искусственного вскармливания ( $G = 0,41$ ;  $p = 0,023$ ).



В результате аллергологического обследования выявлено, что средние значения общего IgE в группе детей с недостаточностью питания оказались достоверно выше таковых в группе сравнения ( $p=0,0028$ ). Установлена тесная прямая корреляционная связь между уровнем общего IgE в сыворотке крови и содержанием секреторного IgA в копрофильтратах ( $r=0,73$ ;  $p=0,00007$ ), а также между повышенным уровнем общего IgE и частотой атопического дерматита ( $G=0,6$ ;  $p=0,0000$ ). Наиболее частым среди определяемых аллергенов стало коровье молоко (55,8%), несколько реже выявлялись специфические IgE к куриному яйцу (26,7%) и пшенице (22,5%). Аллергия к этим продуктам достоверно более характерна для детей с недостаточностью питания ( $p<0,05$ ). Установлена прямая корреляционная связь между наличием аллергии к белку коровьего молока и ранним введением творога в рацион питания ( $G=0,71$ ;  $p=0,0000$ ), а также между назначением глютенсодержащих каш в качестве «стартовых» и определением специфических IgE к пшенице ( $G=0,53$ ;  $p=0,00012$ ).

Для оценки моторно-эвакуаторной функции ЖКТ всем детям была проведена периферическая электрогастроэнтерография. У наблюдаемых детей с недостаточностью питания была повышена сократительная активность верхних отделов ЖКТ и снижена - толстой кишки ( $p<0,05$ ). От возраста детей эти показатели не зависели. Установлены прямые корреляционные связи между уровнем электрической активности ДПК, наличием диареи ( $G=0,18$ ;  $p=0,044$ ) и определением сывороточного белка в кале ( $G=0,3$ ;  $p=0,00067$ ), а также, отрицательная корреляционная связь между уровнем электрической активности толстой кишки и наличием запоров у ребенка ( $G=-0,38$ ;  $p=0,00005$ ). У детей с недостаточностью питания коэффициент ритмичности был выше нормы для каждого исследуемого отдела ЖКТ и выше, чем в группе сравнения ( $p<0,05$ ). Обобщая результаты исследования электрической активности и коэффициента ритмичности, определено, что для детей с недостаточностью питания характерны сильные ритмичные сокращения верхних отделов ЖКТ и

ритмичные, но малой силы сокращения в нижних отделах пищеварительного тракта ( $p < 0,05$ ).

Результаты ЭГДС не выявили существенных различий с группой сравнения. У большинства детей с недостаточностью питания визуальные изменения при эндоскопическом исследовании пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки отсутствовали (68,3%), воспалительные изменения в верхних отделах желудочно-кишечного тракта выявлены у 15,1% детей.

Однако по результатам микроскопического исследования биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки у всех детей выявлены различные патологические изменения. Они были представлены лимфоплазмочитарной инфильтрацией слизистой ДПК (100% детей). Кроме того, в 42,5% биоптатов у детей с недостаточностью питания были найдены признаки атрофии слизистой оболочки, такие как, снижение высоты ворсин, углубление крипт, альтеративные изменения энтероцитов в виде белковой дистрофии, апоптоза, десквамации различной степени выраженности, что достоверно различалось с детьми группы сравнения в обеих возрастных подгруппах ( $p = 0,032$ ;  $p = 0,006$ ).

Более чем в половине случаев воспалительный инфильтрат был представлен большим количеством тканевых и межэпителиальных эозинофилов. Подобная морфологическая картина является характерной для гастроинтестинальной пищевой аллергии и достоверно чаще имела место в биоптатах детей с недостаточностью питания в обеих возрастных группах ( $p = 0,006$  и  $p = 0,022$ ).

Установлены прямые корреляционные связи между атрофическими изменениями слизистой ДПК и наличием лактазной недостаточности ( $G = 0,55$ ;  $p = 0,000002$ ), положительным результатом тестов на наличие сывороточного белка в кале ( $G = 0,75$ ;  $p = 0,000000$ ) у детей основной группы.

Эозинофильная инфильтрация слизистой ДПК тесно коррелировала с наличием атрофических изменений в биоптатах ( $G = 0,90$ ;  $p = 0,000000$ ) и определением сывороточного белка в кале у наблюдаемых детей ( $G = 0,77$ ;  $p = 0,000000$ ). Тесные прямые корреляционные связи обнаружены между

наличием эозинофильной инфильтрации ДПК и определением в сыворотки крови специфических IgE к пшенице ( $G=0,95$ ;  $p=0,0000$ ), говядине ( $G=0,88$ ;  $p=0,0000$ ) и молоку ( $G=0,52$ ;  $p=0,0000$ ), а также наличием у детей атопического дерматита ( $G=0,69$ ;  $p=0,0000$ ).

Результаты электронной микроскопии биоптатов постбульбарного отдела ДПК позволили установить ряд ультраструктурных особенностей слизистой ДПК у детей с недостаточностью питания. К характерным морфологическим изменениям слизистой ДПК у детей с недостаточностью питания мы отнесли мононуклеарную инфильтрацию (92,5% биоптатов,  $p=0,0198$ ), деструкцию энтероцитов с вакуолизацией их цитоплазмы и наличием аутофагосом (65%), отек слизистой оболочки ДПК (57,5%,  $p=0,0002$ ), разрежение щеточной каймы (25%,  $p=0,0009$ ), обнаружение большого количества тучных клеток в состоянии дегрануляции (15%,  $p=0,0142$ ), снижение количества и деструкция митохондрий в энтероцитах (13%,  $p=0,0244$ ).

Установлены прямые корреляционные связи умеренной силы между результатами световой и электронной микроскопии биоптатов постбульбарного отдела ДПК: инфильтрация тучными клетками с их дегрануляцией при ультраструктурном исследовании была взаимосвязана с эозинофильной инфильтрацией ( $G=0,90$ ;  $p=0,00000$ ) и атрофическими изменениями ворсин ( $G=0,81$ ;  $p=0,00000$ ) при исследовании в световом микроскопе. Кроме того выявлена взаимосвязь между дистрофическими изменениями щеточной каймы и наличием сывороточного белка в кале ( $G=0,68$ ;  $p=0,00000$ ).

При визуальной оценке состояния слизистой оболочки прямой и сигмовидной кишки с помощью ректосигмоскопии у всех детей с недостаточностью питания выявлены воспалительные изменения: у 95,8% детей выявлен катаральный, а у 4,2% пациентов – эрозивный проктосигмоидит.

Морфологическое исследование биоптатов прямой и сигмовидной кишки показало наличие лимфоплазмочитарной инфильтрации (40,8%) и эозинофильной инфильтрации в 59,2% случаев, значительно чаще, чем у детей группы сравнения ( $p=0,0000$ ).

В ходе математической обработки данных, нами были выявлены прямые корреляционные связи между наличием эозинофильной инфильтрации слизистой прямой кишки и обнаружением сывороточного белка в кале ( $G=0,78$ ;  $p=0,00000$ ), гиполактазией ( $G=0,81$ ;  $p=0,00000$ ), а также с изменениями в слизистой ДПК: эозинофильной инфильтрацией ( $G=0,95$ ;  $p=0,00000$ ) и атрофией ворсин ( $G=0,87$ ;  $p=0,00000$ ).

На основании анализа анамнестических, клинических, лабораторно-инструментальных данных нами определены ведущие причины формирования недостаточности питания. По результатам проведенного анализа установлено, что группа детей с недостаточностью питания не является однородной. По совокупности полученных показателей установлено, что ведущими причинами недостаточности питания у детей раннего и дошкольного возраста являются гастроинтестинальная пищевая аллергия (42,5%), резидуальные явления ППЦНС (33,3%) и нарушения микробиоты кишечника (24,2%).

В тех случаях, когда ведущей причиной формирования недостаточности питания у детей являлась гастроинтестинальная пищевая аллергия, достоверно чаще отмечались жалобы на диарею (78%), метеоризм (82,4%), проявления атопического дерматита (88,2%). При лабораторно-инструментальном обследовании достоверно чаще имели место: обнаружение стеатореи в копрограмме (100%), положительный анализ кала на сывороточный белок (100%), лактазная недостаточность (60,8%), повышение уровня общего и специфических IgE (100%), эозинофильная инфильтрация слизистой ДПК и прямой кишки (100%), атрофические изменения в ДПК (90,2%).

При формировании недостаточности питания у детей вследствие резидуальных явлений ППЦНС, достоверно чаще отмечены жалобы на снижение аппетита (100%), боли в животе (75%), срыгивания (67,5%) и запоры (70%), тогда как диарея (7,5%) и метеоризм (2,5%) имели место в единичных случаях. В процессе лабораторно-инструментального обследования достоверно чаще определялась дискоординация моторики ЖКТ (100%).

Дети с нарушениями микробиоты кишечника, также как и дети с гастроинтестинальной пищевой аллергией, чаще жаловались на диарею (86,2%) и метеоризм (79,3%), однако для них был характерен лимфоплазмоцитарный характер инфильтрата слизистой двенадцатиперстной (89,7%) и прямой кишки (82,8%). Кроме того, все дети с нарушениями микробиоты кишечника имели в анамнезе неоднократные острые кишечные инфекции (100%), в копрограмме у них достоверно чаще определялась йодофильная флора (100%).

На основании проведенных исследований нами разработан способ прогноза, позволяющий определить сроки формирования недостаточности питания. Методом дискриминантного анализа определены наиболее информативные диагностические критерии формирования недостаточности питания. Составленная математическая модель позволяет прогнозировать вероятные сроки формирования недостаточности питания на основании анамнеза (течение беременности, родов, особенности вскармливания, перенесенные заболевания) и амбулаторных методов обследования (биохимический анализ крови, уровень общего IgE, исследование микрофлоры кишечника, анализ кала на муцин).

Дискриминантная функция S вычисляется для каждой возрастной группы по формуле:

$$S1=(1 \times I-1)+(2 \times I-2)+\dots+(13 \times I-13)+\text{Constant} (-0,8)$$

для вычисления вероятности недостаточности питания на первом году жизни,

$$S2=(1 \times II-1)+(2 \times II-2)+\dots+(13 \times II-13)+\text{Constant} (-2,2)$$

для вычисления вероятности недостаточности питания в возрасте от 1 до 3 лет,

$$S3=(1 \times III-1)+(2 \times III-2)+\dots+(13 \times III-13)+\text{Constant} (-9,6)$$

для вычисления вероятности недостаточности питания в дошкольном возрасте, где II – признак, указанный в шкале; 1,2,... 13 номер признака; Б-1, Б-2, ... Б-13 коэффициент, указанный в соответствующем столбце для каждого признака. Чувствительность метода в зависимости от анализируемой возрастной группы составила от 80 до 95%, специфичность 90-99%.

Этот способ прогноза призван помочь участковым педиатрам выделить среди детей группу риска по формированию недостаточности питания для более тщательного наблюдения, коррекции рациона питания и своевременного углубленного обследования.

Также, методом дискриминантного анализа выявлено 13 наиболее информативных признаков и разработана математическая модель, позволяющая определить ведущую причину недостаточности питания без применения инвазивных методов обследования и необходимости госпитализации ребенка в специализированное гастроэнтерологическое отделение.

Классификационное значение  $S$  вычисляется для каждой из вероятных причин по формуле:

$$S1=(1 \times I-1)+(2 \times I-2)+\dots+(13 \times I-13)+\text{Constant} (-5,4)$$

для вычисления вероятности гастроинтестинальной пищевой аллергии как причины недостаточности питания,

$$S2=(1 \times II-1)+(2 \times II-2)+\dots+(13 \times II-13)+\text{Constant} (-10,2)$$

для вычисления вероятности нарушения микробиоты кишечника как причины недостаточности питания,

$$S3=(1 \times III-1)+(2 \times III-2)+\dots+(13 \times III-13)+\text{Constant} (-8,5)$$

для вычисления вероятности резидуальных последствий ППЦНС как причины недостаточности питания, где  $\Pi$  – признак, указанный в шкале; 1,2,... 13 номер признака; Б-1, Б-2, ... Б-13 коэффициент, указанный в соответствующем столбце для каждого признака

Чувствительность данного метода составила 89,6-96%, специфичность 95-98,5% в зависимости от ведущей причины формирования недостаточности питания. Для упрощения применения данной модели на практике мы разработали программный продукт (макрос для Microsoft Office Excel), выполняющий математическую обработку данных вместо врача.

В итоге нашей работы установлено, что дети с формирующейся недостаточностью питания требуют мультидисциплинарного подхода с привлечением к наблюдению за ними специалистов различного профиля и

разработали алгоритм обследования детей раннего и дошкольного возраста с недостаточностью питания (рис.3).

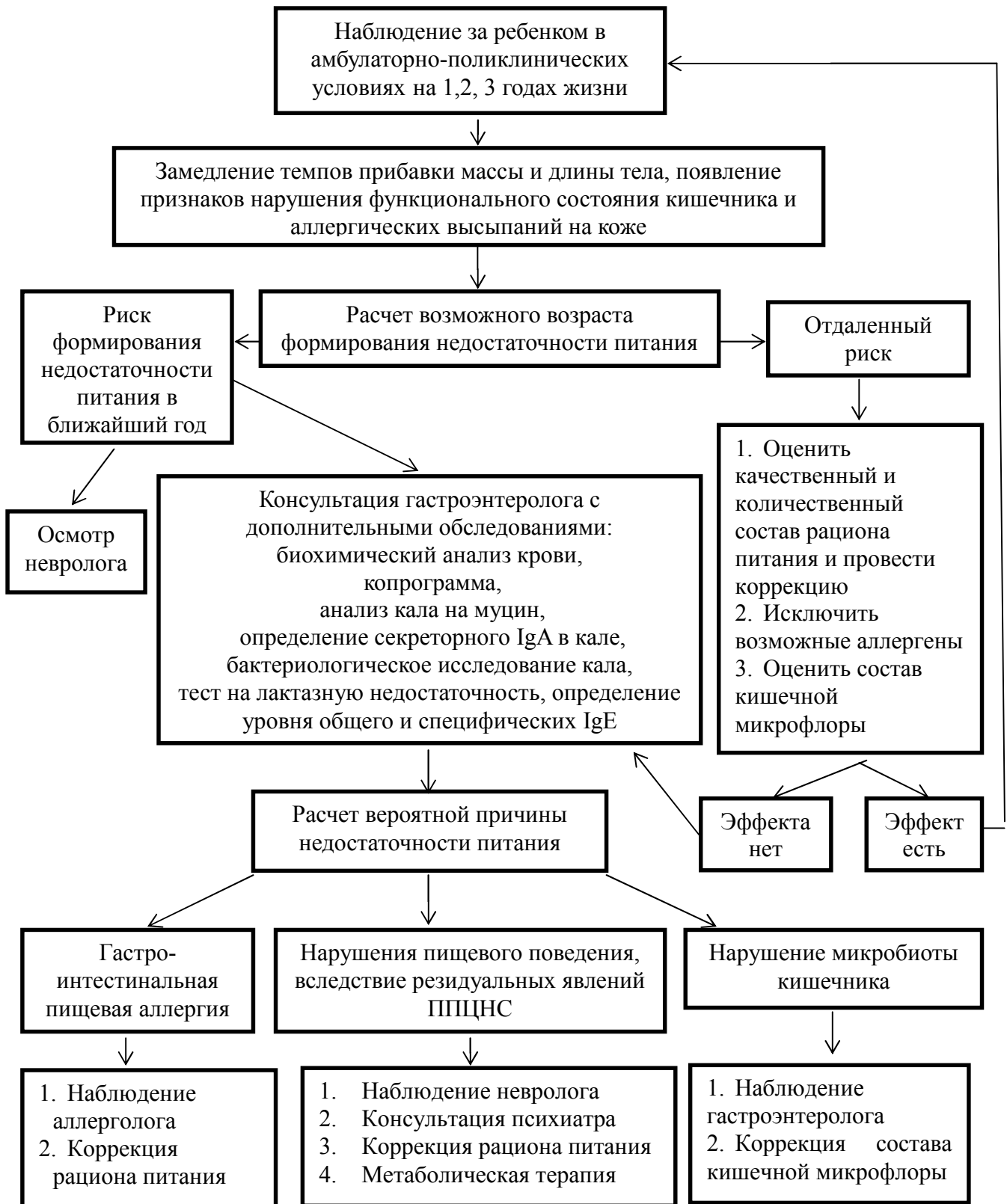


Рисунок 3 - Алгоритм обследования детей раннего и дошкольного возраста с недостаточностью питания

1. Недостаточность питания у детей раннего и дошкольного возраста формируется под влиянием многих факторов: патологического течения антенатального и интранатального периодов (OR=5,9; 95% ДИ [2,69÷12,61]), последствий перенесенного перинатального поражения центральной нервной системы (OR=4,7; 95%ДИ [1,7÷12,7]), малой продолжительности естественного вскармливания (OR=3,0; 95%ДИ [1,4÷6,3]), нарушения сроков и порядка введения прикормов (OR=6,5; 95%ДИ [2,4÷16,9]), сопутствующих заболеваний, в том числе и аллергической природы (OR=8,2; 95%ДИ [2,4÷28,2]).

2. Выявленный дефицит по качественному и количественному составу рациона питания детей с недостаточностью питания, обусловлен непереносимостью ряда продуктов, нарушениями пищевого поведения, вследствие резидуальных явлений перинатального поражения центральной нервной системы и функциональными нарушениями кишечника.

3. Нарушения функционального состояния кишечника у детей с недостаточностью питания характеризуются воспалительными изменениями (36,7%), повышенной проницаемостью кишечной стенки (48,3%) , нарушением местного иммунитета (62,5%), микробиоты (70,8%), лактазной недостаточностью (46,6%), расстройствами моторики верхних и нижних отделов ЖКТ (100%).

4. Морфологические изменения слизистой оболочки верхних отделов кишечника характеризуются наличием лимфоплазмозитарной инфильтрации (100%), атрофической дуоденопатией (42,5%), эозинофильной инфильтрацией (53,3%), ультраструктурными изменениями (100%). При эндоскопическом исследовании дистальных отделов кишечника выявлялся катаральный проктосигмоидит (95,8%), эрозивный проктосигмоидит (4,2%), лимфоплазмозитарная инфильтрация (40,8%), эозинофильная инфильтрация (59,2%).

5. Ведущими причинами, приводящими к развитию недостаточности питания у детей раннего и дошкольного возраста, являются:



гастроинтестинальная пищевая аллергия (42,5%), резидуальные явления ППЦНС (33,3%), нарушения микробиоты кишечника (24,2%).

6. Предложенные информативные клинические и лабораторные признаки позволяют прогнозировать сроки формирования недостаточности питания и ее ведущую причину в амбулаторно-поликлинических условиях. Разработанный алгоритм обеспечивает дифференцированный подход к наблюдению за детьми с недостаточностью питания.

1. В амбулаторно-поликлинических условиях среди детей раннего возраста необходимо выделять группу риска по формированию недостаточности питания. К ним относятся: дети с перинатальными поражениями ЦНС средней и тяжелой степени, дети, рано переведенные на искусственное вскармливание, дети с дисфункциями кишечника и аллергическими проявлениями.

2. При замедлении темпов физического развития ребенка участковому педиатру следует проводить расчет возможного возраста формирования недостаточности питания.

3. При выявлении риска формирования недостаточности питания рекомендуется направлять детей к гастроэнтерологу для обследования на догоспитальном этапе и расчета вероятной причины недостаточности питания для определения дифференцированной тактики наблюдения за детьми в соответствии с разработанным алгоритмом.

1. . . . / . . . ,  
 . . . // . . . . –  
**2010. - 3 (31). – 13-14.**

2. Волкова, О.А. Результаты эндоскопического обследования детей раннего и дошкольного возраста с задержкой физического развития / О.А. Волкова, С.Ю. Захарова // Сборник материалов XIV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – Москва, 2010. – С. 169.

3. Волкова, О.А. Результаты клинко-лабораторного обследования детей раннего и дошкольного возраста с задержкой физического развития / О.А. Волкова, С.Ю. Захарова // Сборник материалов XV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – Москва, 2011 г. – С. 168.

4. Волкова, О.А. Результаты обследования детей раннего и дошкольного возраста с задержкой физического развития на фоне гастроинтестинальной пищевой аллергии / О.А. Волкова, С.Ю. Захарова // Вестник Уральской государственной медицинской академии. – 2012. – №24. – С. 54.

5. . . .

/ . . . , . . .  
// . – 2015. - 1 (124). – . 98-102.

6. Тимошинова, О.А. Возможности применения метода периферической электрогастроэнтерографии в обследовании детей раннего и дошкольного возраста с недостаточностью питания / О.А. Тимошинова, С.Ю. Захарова // Вестник Уральского государственного медицинского университета. – 2015. - №4 (31). – С. 77-81.

7. . . .

/ . . . , . . . //  
. – 2015. - 4 (127). – . 73-79.

8. Тимошинова, О.А. Ультроструктурные особенности состояния слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у детей раннего и дошкольного возраста с отставанием в физическом развитии / О.А. Тимошинова, С.Ю. Захарова, Л.Г. Тулакина, С.В. Пичугова, А.В. Клейн, Ю.З. Вафина // Лабораторная диагностика инфекционных и соматических заболеваний: сборник научных трудов. – Екатеринбург: ООО ГК «Графика», 2015. – С. 296-301.

ДПК двенадцатиперстная кишка

ЖКТ желудочно-кишечный тракт

ППЦНС перинатальное поражение центральной нервной системы

РЦОН резидуальная церебральная органическая недостаточность

ЭГДС эзофагогастродуоденоскопия

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

[www.gastroscan.ru/literature/](http://www.gastroscan.ru/literature/)