

О.Ю. Белоусова, д.м.н., профессор кафедры педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Мальассимиляция белков у детей. Целиакия? Не только!

Состояние белкового обмена играет основную роль в развитии организма ребенка. Общеизвестно, что недостаточность белка у детей первого года жизни не только существенно сказывается на физическом развитии ребенка, но и в значительной степени определяет его психическое и умственное развитие. В то же время избыточное употребление белка в раннем возрасте способствует возникновению метаболических расстройств и перегрузке пищеварительной (особенно поджелудочной железы) и мочевыделительной систем. Белки пищи снабжают организм пластическими веществами, играют важную роль в обеспечении энергетических процессов, осуществляют биорегуляторную функцию за счет образования ферментов и гормонов, играют специфическую регуляторную роль в различных функциональных системах организма, обеспечивающих его жизнедеятельность, во многом определяют способность организма противостоять действию химических, физических и биологических повреждающих факторов, наконец, выполняют реабилитационную функцию. Поэтому совершенно очевидно, что изменение процессов расщепления и всасывания белков не может не сказаться на нормальном развитии детского организма. Нарушения ассимиляции белков могут отмечаться в любом возрасте, однако наиболее подвержены этой патологии дети первого года жизни, так как большинство изменений носит врожденный, наследственно обусловленный характер и проявляется в первые месяцы жизни ребенка.

Когда речь заходит о нарушениях ассимиляции белков, прежде всего подразумевают целиакию. И это не случайно. Именно целиакия описывалась в начале прошлого столетия, когда и была определена ее этиологическая сущность — непереносимость некоторых видов злаков (ржи, пшеницы, ячменя, овса). Уже позднее были изучены и активно продолжают изучаться патогенетические аспекты целиакии. Доказано, что предрасположенность к глютенной болезни передается по наследству: аутосомно-доминантный тип передачи с неполной пенетрацией патологического гена. Около 80% больных являются носителями антигена HLA-B8. Относительный риск заболеть глютензависимой энтеропатией у HLA-B8-позитивных людей в 8-9 раз выше, чем у тех, кто не имеет этого антигена. Подробно изучены клинические проявления целиакии на разных этапах развития заболевания, изменения в ее клиническом течении — скрытая, потенциальная, латентная и атипичная формы, определены маркеры диагностики и дифференциальной диагностики, принципы лечения заболевания [5]. Дальнейшее изучение целиакии в первую очередь предполагает ее абсолютную верификацию не только с помощью серологических маркеров, но с обязательным морфологическим подтверждением, что доступно далеко не каждому специализированному стационару.

Между тем частота целиакии колеблется в разных странах от 1:300 до 1:2000. По данным немногочисленных исследований, уровень распространенности этой патологии в некоторых государствах постсоветского пространства составлял 1:200-1:300 человек, в настоящее время в России чаще приводится показатель 1:1000 [5].

Но, если подходить к верификации целиакии с точки зрения требований морфологической идентификации, частота этого заболевания, даже по данным специализированных отделений, значительно ниже. Так, на учете у харьковского городского детского гастроэнтеролога находятся 11 больных с подтвержденным диагнозом целиакии, харьковского областного детского гастроэнтерологического центра — 17 детей. Возникает вопрос, правомерно ли устанавливать диагноз целиакии только при наличии ее морфологического подтверждения. Может быть, следует ограничиться выявлением антител к глютену, эндомизиуму, тканевой трансглутаминазе? Куда отнести детей с клиническими проявлениями непереносимости глютена, успешно леченных аглиадиновой диетой, при нормальной морфологической картине слизистой оболочки тонкой кишки? И, наконец, правомерно ли сводить все нарушения ассимиляции белков исключительно к целиакии? Если первые два вопроса дискуссионны, то ответ на третий очевиден: необходимо иметь в виду, что целиакия не является единственным заболеванием, связанным с изменением ассимиляции белков, более того, возможно, даже не самым частым. Поэтому педиатрам следует обратить внимание и на другие формы нарушений расщепления и всасывания белков.

Непереносимость белка коровьего молока

Непереносимость белка коровьего молока — очень близкое к целиакии по механизмам развития и клиническим проявлениям наследственное заболевание.

Этиология и патогенез. Предложено несколько версий формирования данной патологии, в том числе теория недостаточности кишечных пептидаз и иммунная теория, причем у последней приверженцев больше. По-видимому, в сложном механизме развития заболевания играют роль как отсутствие или снижение активности кишечных пептидаз, расщепляющих молочный протеин, так и иммунологическая реакция антиген + антитело, где антигеном выступает тот же белок [1].

Тип наследования окончательно не установлен, но предполагается аутосомно-доминантный тип передачи с неполной пенетрантностью патологического гена, поскольку у родственников большинства пробандов в той или иной степени выявляется нарушение переносимости коровьего молока.

В течении заболевания выделяют те же фазы, что и при целиакии:

- начальная (латентная);
- разгар (острая, манифестация клинических проявлений);
- клинико-лабораторная ремиссия (хронизация): полная (редко) или частичная (неполная);
- терминальная (встречается редко).

По степени тяжести различают легкое, среднетяжелое и тяжелое течение заболевания.

Клиника. Болезнь развивается постепенно, причем круг клинических проявлений достаточно широк. Первые симптомы появляются через несколько недель после введения в рацион блюд, приготовленных на коровьем молоке. Эти симптомы неспецифичны, поэтому в данном периоде заболевания обычно не диагностируются.

Характерны снижение эмоционального тонуса, аппетита; недостаточная прибавка массы тела вплоть до ее остановки; вялость, повышенная утомляемость; увеличение объема фекалий при неизменной частоте дефекаций.

Поскольку молоко обычно из рациона ребенка не исключается, состояние больных ухудшается, признаки заболевания постепенно нарастают и через 2-4 месяца формируется характерный симптомокомплекс: снижение массы тела, метеоризм, увеличение размеров живота, дискинетические расстройства кишечника (запор, чередование запора с послаблением). Постепенно эти симптомы напоминают таковые при целиакии, но менее выраженные: общее истощение, редко достигающее степени кахексии; рвота, анорексия; сухость кожных покровов и слизистых; снижение тургора тканей, морщинистость кожи, страдальческое выражение лица, увеличение размеров живота; боль в животе; метеоризм; феномен псевдоасцита. Каловые массы, как и при целиакии, разжижены, обильны, светлой окраски, замазкообразной консистенции, со зловонным запахом и жирным блеском (за счет увеличенного количества жира). Однако в отличие от целиакии диарея при этой патологии развивается не всегда. Нередко дети длительное время страдают запором, при этом кал плотной консистенции, крошащийся, с белесоватыми включениями и жирным блеском (так называемый известково-мыльный стул). В некоторых случаях может наблюдаться выпадение прямой кишки, а в тяжелых — развитие симптомов, связанных с нарушением всех видов обмена веществ, как из-за их недостаточного поступления в организм так и потери.

Течение заболевания обычно более благоприятное, чем при целиакии. На втором году жизни переносимость молочного протеина начинает улучшаться, что проявляется постепенной нормализацией общего состояния и характеристик стула, обратным развитием патологических симптомов. Нередко к 2-3 годам клинические проявления самостоятельно исчезают, хотя морфологические сохраняются значительно дольше.

Диагноз. При лабораторном исследовании периферической крови выявляют умеренно выраженную анемию, лейкоцитоз или лейкопению, ускорение СОЭ, у части больных — тромбоцитопению.

Биохимические показатели характеризуются диспротеинемией, снижением уровня холестерина, общих липидов, фосфолипидов и бета-липопротеидов, а также повышением содержания свободных жирных кислот. Отмечается транзиторная гиперферментемия: повышение уровня АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы свидетельствует о гепатоцеллюлярной недостаточности, а увеличение содержания трипсина и липазы — о диспанкреатизме или реактивном панкреатите.

Иммунологические нарушения сходны с таковыми при целиакии и характеризуются повышением уровня сывороточного IgA, увеличением в слизистой оболочке тонкой кишки количества плазмодитов, продуцирующих IgA, IgM, IgE.

При расширенном копрологическом исследовании обнаруживают стеаторею II типа (повышенное содержание жирных кислот и мыл), проба с D-ксилозой



О.Ю. Белоусова

показывает снижение всасывания в тонкой кишке в исследуемый период.

При обзорном рентгенологическом исследовании желудочно-кишечного тракта выявляют дискинетические расстройства различных отделов тонкой и толстой кишки (чередование участков спазма с расширенными участками), увеличение диаметра толстой кишки (чаще в восходящем ее отделе), наличие уровней жидкости в петлях кишечника, истончение рельефа слизистой, более выраженное в верхних отделах кишечника.

Рентгенологические провокационные тесты с применением причинно-значимого агента (коровьего молока) вызывают усиление выраженности дискинетических расстройств, увеличение количества чаш Клойбера, что клинически сопровождается усилением перистальтики кишечника и метеоризмом.

При рентгенологическом исследовании костной ткани определяется умеренный остеопороз, причем костный возраст может отставать от биологического на полгода или год. При исследовании черепа диагностируются признаки гипертензионно-гидроцефального синдрома.

При ультразвуковом сканировании органов брюшной полости видны типичные для синдрома мальабсорбции дискинетические расстройства различных отделов кишечника и псевдоасцит.

Эндоскопическое исследование в острой фазе заболевания выявляет атрофические изменения в слизистой тонкой кишки, в том числе двенадцатиперстной, снижение тургора кишки, атрофический юнит. Тощая кишка имеет характерный вид трубы из-за отсутствия складок и перистальтики; специфический бледно-сероватый вследствие отека цвет слизистой; может определяться симптом «инез». В латентной фазе или периоде клинико-лабораторной ремиссии эндоскопически диагностируется субатрофический юнит (наличие мелких складок, вялой перистальтики, слабая выраженность сосудистого рисунка, ячеистость слизистой оболочки, наличие плотного белого налета, напоминающего манную крупу и усиливающегося в дистальном направлении).

При гистологическом исследовании выявляют субтотальную, или полную, атрофию кишечных ворсинок, атрофический юнит, укорочение микроворсинок, иногда их кустовидную форму, дистрофические изменения энтероцитов, часто — кубовидность; утолщение базальной мембраны, инфильтрацию ее лимфоцитами; изменение структур гликокаликса; снижение активности гидролитических ферментов мембранного пищеварения.

Лечение при непереносимости белка коровьего молока во многом аналогично таковому при целиакии, но с исключением из рациона большого цельного коровьего молока и блюд, приготовленных на его основе. Элиминационная диета соблюдается в течение года, затем можно

попробовать осторожно ввести кисло-молочные продукты, постепенно увеличивая их объем. Следует отметить, что некоторые дети с данной патологией неплохо переносят адаптированные детские питательные смеси, что, по-видимому, связано с изменением антигенных свойств белков при специальной обработке.

При развитии вторичной дисахаридазной недостаточности показаны специальные элиминационные диеты.

В период ремиссии ребенок наблюдается участковым педиатром и гастроэнтерологом по месту жительства; ставится на диспансерный учет. Больные с тяжелым течением заболевания осматриваются два раза в месяц, при необходимости чаще, со среднетяжелым — один раз в месяц, легким — раз в 2 месяца. При показаниях к наблюдению привлекаются врачи других специальностей. Рекомендуются соблюдение элиминационной диеты, достаточная аэрация (не менее 90 мин в день), дозированные занятия спортом (плавание, езда на велосипеде), массаж, лечебная физкультура. Противорецидивная терапия проводится два раза в год с длительностью курса 1 месяц (витаминотерапия, физиотерапия, ферментотерапия, общеукрепляющая и стимулирующая терапия). Снятие с диспансерного учета проводится через 5 лет стойкой клинико-лабораторной ремиссии.

Экссудативная энтеропатия

Экссудативная энтеропатия (синдром интестинальной потери лимфы, белок-теряющая энтеропатия, белковая диарея, интестинальная лимфангиэктазия). Термином «экссудативная энтеропатия» обозначают патологическое состояние, при котором происходит потеря плазменных белков через желудочно-кишечный тракт и развиваются признаки нарушения кишечного всасывания.

Хотя в просвет кишечника здорового человека с секретами пищеварительных желез экскретируется и экфолируется с клетками слущивающегося эпителия достаточно большое количество белка (до 10 г в сутки), его потеря с калом незначительна, поскольку большая часть подвергается ферментативному расщеплению до аминокислот и обратному всасыванию.

Этиология и патогенез. Как правило, в развитии экссудативной энтеропатии участвуют несколько механизмов: увеличение трансудации вследствие повышения давления в лимфатических сосудах кишечника, снижение реабсорбции выделенного в пищеварительную полость белка, повышение проницаемости кишечных мембран для макромолекул в результате различных патологических изменений слизистой оболочки как без нарушения ее целостности, так и с деструктивным повреждением [3].

Различают два типа первичной экссудативной энтеропатии: I тип — интестинальная потеря лимфы вследствие интестинальной лимфангиэктазии, II тип — интестинальная потеря лимфы вследствие генерализованной лимфопатии.

Кишечная лимфангиэктазия — наследственное заболевание лимфатической системы. Предполагается аутосомно-рецессивный тип наследования, но не исключается и доминантный с высокой пенетрантностью патологического гена.

Четких сроков развития клинических проявлений нет; заболевание может манифестировать уже при рождении (синдром Милроя-Мейжа) или в первые месяцы (и даже годы) жизни. При массивном поступлении белка из лимфатического русла в кишечник образовавшиеся в результате гидролиза аминокислоты подвергаются реабсорбции и в избыточном

количестве поступают в сосудистое русло. Этим объясняется развивающаяся на первых этапах заболевания гиперпротеинемия, а также протеинурия как естественная реакция организма, направленная на выведение избытка белка. Гипопротеинемия возникает, когда потеря белка превышает скорость синтеза отдельных фракций. Поскольку эта скорость различна, диспротеинемия носит характер гипоальбуминемии и гипогаммаглобулинемии. Постоянная потеря лимфоцитов приводит к развитию стойкой абсолютной и относительной лимфопении, что является важным диагностическим критерием. Наряду с белком в желудочно-кишечном тракте теряются липиды, ферменты, микроэлементы, витамины, трансферрин и церулоплазмин.

Клиника. В клинической картине на первый план выступают массивные асимметричные отеки, локализованные на нижних конечностях и сохраняющиеся длительное время, и выпоты в полости тела.

Гастроинтестинальные проявления характеризуются диареей или периодическим послаблением стула. Развивается вторичное иммунодефицитное состояние, у некоторых больных — тетания, обусловленная гипокальциемией.

Диагноз. При исследовании крови определяются значительная гипопротеинемия (иногда до 20 г/л), диспротеинемия (преимущественно гипоальбуминемия и гипогаммаглобулинемия), умеренно выраженная гипохромная анемия. Отмечается значительное снижение уровня IgG, менее выражен дефицит IgA и IgM при нормальном содержании IgE, циркулирующих иммунных комплексов, комплемента и фибриногена. Уменьшается количество и наступает истощение долгоживущих Т-клеток (в основном Т-супрессоров) вследствие постоянной потери лимфоцитов; повышается уровень альфа-2-глобулина, иногда отмечается гипокальциемия.

Копрологическое исследование выявляет стеаторею II (нарушение всасывания) или III типа (смешанная): чем дольше длится заболевание, тем в большей мере страдают ферментные системы и нарушается переваривание. Регистрируется резко положительная реакция на содержание плазменного белка. Эндogenous маркером потери белка с фекалиями является интестинальный клиренс альфа-1-антитрипсина (в норме 0,4 мг/г сухой массы кала, у больных — 15-18 и более).

При эндоскопическом исследовании выявляют сохраненную складчатость слизистой оболочки тонкой кишки и выраженный сосудистый рисунок, иногда гнездовую гиперпигментацию слизистой, своеобразную гиперплазию слизистой в виде многочисленных выбуханий (вид «букле») и наличие жидкого содержимого в просвете кишки.

При рентгенологическом исследовании (наиболее информативна хромолимфография) определяются гипоплазия периферических отделов лимфатической системы, видимый стаз в забрюшинных каналах, иногда отсутствие периаортальных лимфатических узлов и обструкция грудного протока с экстравазацией контрастного вещества в просвет кишечника.

При ультразвуковом исследовании виден псевдоасцит, наличие асцитической жидкости в брюшной полости, выпот в полость перикарда.

Гистологическое исследование выявляет различной степени дилатацию лимфатических сосудов кишечных ворсинок и собственной пластинки слизистой оболочки при измененной суммарной активности гидролитических ферментов в щеточной кайме (до развития их вторичной

недостаточности). Выражена атрофия ворсинок и углубление крипт.

Лечение при экссудативной энтеропатии представляет определенные трудности.

Диета больных должна включать повышенное содержание белков, однако обычно этого недостаточно для коррекции диспротеинемии [2].

Целесообразно ограничение жира для уменьшения напряженности кишечного лимфотока; предпочтение отдается жирам, содержащим полиненасыщенные жирные кислоты со средней длиной цепи.

Медикаментозная терапия включает внутривенное введение растворов аминокислот и белковых гидролизатов (кратность и объем определяются состоянием больного, степенью гипопротеинемии), коррекцию обмена веществ в зависимости от появившихся нарушений. При развитии вторичной патологии показано лечение по общепринятым схемам.

Хирургическое лечение эффективно при локализованной форме заболевания, при генерализованной — чрезмерные резекции пораженных участков кишечника могут привести к развитию синдрома короткой кишки и отягощению состояния больных вплоть до летального исхода.

Нарушение всасывания аминокислот

В основе заболеваний этой группы лежит наследственно обусловленное нарушение транспорта аминокислот в энтероцитах. Считается, что в этих случаях имеется генетический дефект синтеза соответствующих переносчиков. Большинство заболеваний связано с дефектами транспорта через апикальную мембрану клетки, некоторые — с патологией переносчика аминокислот через базолатеральную мембрану, что свидетельствует в пользу автономности этих видов генетического контроля. Следует отметить, что при первичном наследственном дефекте абсорбции аминокислот, как правило, нарушен транспорт этих же структур в почечных канальцах, их реабсорбция, в результате чего аминокислоты теряются с мочой.

Обычно нарушение всасывания аминокислот не протекает изолированно, и на фоне преимущественного дефекта всасывания какой-то из них происходит одновременное снижение всасывания других [4]. Чаще других встречается нарушение всасывания триптофана (болезнь Хартнапа и синдром «голубых пеленок»), которое обычно сочетается со снижением уровня нейтральных аминокислот. Реже наблюдаются цистинурия (нарушение всасывания цистина и основных аминокислот), лизинурия (снижение всасывания лизина и других основных аминокислот), иминоглицинурия (снижение всасывания глицина, пролина, гидроксипролина), синдром Лоу (одновременное нарушение обмена многих аминокислот), метионинурия (снижение всасывания метионина).

Болезнь Хартнапа, как отмечено выше, связана с нарушением абсорбции в тонком кишечнике незаменимой аминокислоты триптофана и, возможно, других аминокислот, источником которых являются белки пищи. Тип наследования — аутосомно-рецессивный, отмечаются генерализованные изменения транспортных механизмов в тонком кишечнике и почечных канальцах. Заболевание отличается клиническим полиморфизмом (в зависимости от генотипического варианта), но наиболее характерны нарушения функции желудочно-кишечного тракта (неустойчивость стула, иногда упорная диарея, которая у некоторых детей чередуется с запором), что приводит к медленной прибавке массы тела, а иногда к постепенному

развитию гипотрофии. В дальнейшем проявляются пеллагроподобный дерматит, фотодерматоз, умеренно выраженные психоневрологические расстройства (хореоформный гиперкинез, интенционный тремор, иногда умственная отсталость). Заболевание нередко носит рецидивирующий характер, обострения развиваются при различных стрессах, в том числе при интеркуррентных заболеваниях и в периоды интенсивного роста ребенка. Наиболее характерным лабораторным признаком является выраженная (иногда генерализованная) гипераминоацидурия за счет нейтральных (моноаминокарбоновых) кислот при нормальной или даже сниженной концентрации их в плазме. При нагрузке триптофаном регистрируется его низкая концентрация в сыворотке крови. Дифференциальная диагностика проводится с цистинурией: при этом заболевании концентрация аминокислот повышена как в моче, так и в сыворотке крови (за счет метионина и гомоцистеина). Основу лечения составляет диета с ограничением белка (желательно питательные смеси без триптофана), фруктово-сахарные дни, витамины группы В (особенно пиридоксин) и никотиновая кислота.

Более легкой формой первичной наследственной мальабсорбции триптофана является **синдром «голубых пеленок»** (болезнь «синих пеленок»). Избыток триптофана в кишечнике преобразуется в токсические индолные соединения. Но иногда из двух молекул индола синтезируется безвредное индиго синее, которое окрашивает каловые массы и мочу новорожденного в синий цвет. Клинически при этом отмечается гипертермия, запор или неустойчивый стул, умеренное отставание в физическом развитии, повышение содержания кальция в сыворотке крови и нефрокальциноз.

Для **цистинурии** характерно бессимптомное течение или незначительные периодические боли в животе, могут образовываться цистиновые мочевиные камни. Врожденная **лизинурия** сопровождается непереносимостью белков, диареей, рвотой, отставанием в развитии. **Иминоглицинурия** обычно протекает бессимптомно. При **синдроме Лоу** отмечается врожденная катаракта, глаукома, гипертония, остеопороз, умственная отсталость. Первичная мальабсорбция **метионина** характеризуется психическими нарушениями, судорожными припадками, отеками, одышкой, характерным запахом мочи. Следует отметить, что при всех перечисленных формах нарушения всасывания аминокислот наблюдается снижение реабсорбции почками соответствующих аминокислот [6].

Следует подчеркнуть, что нормальная ассимиляция белков чрезвычайно важна для растущего организма ребенка, так как недостаток белка, особенно у детей первого года жизни, может привести не только к физическим расстройствам, но и к психическим нарушениям, поэтому важность своевременной диагностики патологических состояний, связанных с мальабсорбцией белков, невозможно переоценить.

Литература

1. Белоусов Ю.В. Педиатрическая гастроэнтерология. Клинические лекции // Х.: Факт, 2007. — 376 с.
2. Белоусова О.Ю. Диетическое лечение диарейного синдрома у детей. // Проблемы медичної науки та освіти. — 2009. — № 2. — С. 70-76.
3. Златкина А.Р. Терапевтическая стратегия при хронических энтеропатиях // Doctor. — 2002. — № 2. — С. 12-14.
4. Луппова Н.Е., Приворотский В.Ф., Черных О.А., Давыдова Н.В. Целиакия у детей: исключение из правил // Вопросы детской диетологии. — 2009. — т. 7. — № 2. — С. 69-72.
5. Лялик В.Б. Функциональные нарушения толстой кишки // Детская гастроэнтерология. — М. — 2002. — С. 499-530.
6. Фролькис А.В. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта // Л. — 1991. — С. 53-75.