

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР

Смоленский государственный медицинский Институт

На правах рукописи

ЛАШКОВСКАЯ Татьяна Алексеевна

УДК 618.492-053.37:547.458.2:575.1

ВЛИЯНИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ И СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ НА  
ГИДРОЛИЗ ЛАКТОЗЫ И ВСАСЫВАНИЕ СОСТАВЛЯЮЩИХ ЕЕ  
МОНОСАХАРИДОВ У ДЕТЕЙ-БЛИЗНЕЦОВ

14.00.09 - педиатрия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Смоленск. 1986

Работа выполнена на кафедре детских болезней Гродненского государственного медицинского института.

Научный руководитель - доктор медицинских наук, профессор М. П. ШЕЙБАК.

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор И. Н. УСОВ; кандидат медицинских наук В. Н. ШЕСТАКОВА.

Ведущая организация - Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Минздрава РСФСР.

Защита диссертации состоится " " 1987 г.  
в \_\_\_\_\_ час. на заседании специализированного совета  
(К 084.34.01) Смоленского государственного медицинского института ( г. Смоленск, ул. Крупской, 28 ).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Смоленского государственного медицинского института ( г. Смоленск, ул. Крупской, 28 ).

Автореферат разослан " " 1987 г.

Ученый секретарь специализированного совета,  
доктор медицинских наук профессор

В. Ф. ШЕМИТОВ

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Современная педиатрическая наука достигла больших успехов в целом ряде областей. Изменилась общая структура детской заболеваемости, уменьшился удельный вес инфекционных болезней. Однако наряду с этим отмечается относительное возрастание частоты наследственной патологии ( Н. П. Бочков, 1986; Ю. Е. Вельтищев, 1986 ).

Среди наследственных заболеваний, наиболее часто встречающихся у детей раннего возраста, значительное место занимают интестинальные энзимопатии, обусловленные отсутствием, недостаточностью или нарушением структуры тех или иных кишечных ферментов, участвующих в пищеварительных процессах ( А. В. Фролькис, С. В. Горанская, 1982 ).

В клинической практике чаще других форм дисахарида зного дефицита встречается снижение активности тонкокишечной лактазы. Поскольку углеводы составляют 40-50 % калорийной ценности пищи, за счет их полноценного переваривания и усвоения обеспечиваются условия для оптимального роста и развития организма ( А. Я. Озолс, 1984; F. Lifshitz, 1984 ). Обеспеченность белками, жирами и углеводами у новорожденных детей и детей грудного возраста идет за счет ингредиентов молока.

Лактазная недостаточность, изменяя функции желудочно-кишечного тракта, приводит к развитию гипотрофии у детей грудного возраста, формированию хронических гастритов, энтеритов и колитов у старших детей. Существенная роль при этом принадлежит наследственно обусловленной энзимопатии и сочетанию ее с непереносимостью молочного сахара ( Л. Н. Варначева, 1984; М. П. Шейбак с соавт., 1986 ).

Вышеизложенное предопределяет актуальность изучения степени влияния наследственности и факторов внешней среды на гидролиз лактозы и всасывание составляющих ее моносахаридов. Решение данных вопросов будет способствовать профилактике и ранней диагностике хронических желудочно-кишечных заболеваний у детей.

Для выполнения настоящих исследований мы использовали близнецовый метод, который позволяет оценить соотносительную

роль наследственности и факторов внешней среды в формировании физиологических и патологических особенностей организма. Сущность близнецового метода заключается в сопоставлении внутрипарного сходства и различия по изучаемым признакам между монозиготными ( МЗ ) и дизиготными ( ДЗ ) близнецами ( Н. П. Бочкин, 1984; Е. Т. Лильин с соавт., 1983).

Целью настоящего исследования явилось установление степени влияния наследственности и факторов внешней среды на лактазную активность тонкого кишечника у детей, а также разработка некоторых методов медикаментозной коррекции выявленных нарушений.

#### Задачи исследования:

- проанализировать особенности гидролиза лактозы и всасывания составляющих ее моносахаридов у здоровых детей-близнецов;
- определить степень влияния наследственности на лактазную активность тонкого кишечника;
- изучить состояние гидролиза лактозы и всасывания составляющих ее моносахаридов у детей из двоен, родившихся недоношенными, с внутриутробной гипотрофией, а также на фоне острых заболеваний органов дыхания;
- разработать некоторые методы медикаментозной коррекции выявленной лактазной недостаточности у детей из двоен.

#### Научная новизна:

- впервые проведено исследование гидролиза лактозы и всасывания составляющих ее моносахаридов у здоровых детей-близнецов;
- установлена степень влияния наследственности на лактазную активность тонкого кишечника у близнецов;
- выделена группа "риска" близнецов по вероятности развития у них нарушений гидролиза лактозы;
- в клинических условиях определено влияние интрагастрального введения реополиглюкина и энтерального приема эуфиллина на лактазную активность тонкого кишечника у детей.

#### Основные положения, высказанные на защиту:

- у здоровых близнецов особенности гидролитической функции тонкого кишечника обусловлены возрастом. В период новорож-

денности отмечается максимальная активность тонкокишечной лактазы;

- значительную роль в определении уровня лактазной активности тонкого кишечника у детей играет наследственность;
- нарушения расщепления лактозы и всасывания составляющих ее моносахаридов у близнецов, рожденных с внутриутробной гипотрофией носят длительный и стойкий характер. У недоношенных детей отмечается транзиторный дефицит лактазы;
- включение эуфиллина в комплекс лечения детей с острыми заболеваниями органов дыхания, протекающими с гиполактазией, оказывает стимулирующее влияние на лактазную активность тонкого кишечника;
- у недоношенных детей с внутриутробной гипотрофией в периоде новорожденности на фоне лактазной недостаточности применение реополиглюкина интрагастрально-капельно способствует повышению активности фермента и улучшению адаптации пищеварительной системы ребенка при переходе его от гемотрофного на лактотрофное питание.

Практическая значимость работы. Полученные результаты, свидетельствующие о достоверном повышении гидролитической активности тонкого кишечника у недоношенных детей с лактазной недостаточностью на фоне интрагастрально-капельного введения реополиглюкина, позволяют рекомендовать применение 10 % низкомолекулярного декстрана в комплексе выхаживания этих детей.

Показано, что включение в общий комплекс лечения острых заболеваний органов дыхания энтерального приема эуфиллина способствует повышению лактазной активности тонкого кишечника.

Знание наследственных и средовых факторов, влияющих на гидролиз лактозы и всасывание составляющих ее моносахаридов, поможет в ранней диагностике гиполактазии и обеспечит рациональное питание детей.

Выделение группы риска среди близнецов по вероятности развития у них лактазной недостаточности позволит вовремя выявить у них эти нарушения, что, несомненно, повысит эффективность корригирующей терапии.

Реализация работы. Практическому здравоохранению предложен способ повышения лактазной активности тонкого кишечника у недоношенных близнецов с внутриутробной гипотрофией и у детей на фоне острых заболеваний органов дыхания.

По теме диссертации опубликовано 5 работ, оформлено 2 рационализаторских предложения.

Результаты исследований докладывались на научно-практических конференциях ГТМИ и отдела здравоохранения Гродненского облисполкома, Гродно, 1984, 1985; III Гродненской областной конференции молодых ученых и специалистов "Молодежь и научно-технический прогресс", Гродно, 1986; II конференции молодых генетиков и селекционеров "Методы управления наследственностью и перспективы их внедрения в практику", Минск, 1986;

### Объем и структура диссертации.

Материал диссертации изложен на 155 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов и библиографического указателя литературы, насчитывающего 175 отечественных и 119 иностранных источников. Работа иллюстрирована 28 таблицами и 13 рисунками.

### СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Методы и объем проведенных исследований. Работа проводилась на базе городской клинической больницы № 3 г. Гродно, областной детской клинической больницы г. Гродно.

Обследовано 218 пар близнецов и 91 ребенок от однояйцевой беременности, всего 528 детей в возрасте от 7 дней до 14 лет. Обследованы также 218 родителей близнецов ( 126 матерей и 92 отца ). Монозиготные близнецы составили 63 пары, дизиготные близнецы - 155 пар. Из числа последних - 103 пары однополые дизиготные близнецы и 52 пары разнополые.

Среди наблюдавшихся нами детей было 116 ( 19 мз и 97 дз ) здоровых доношенных близнецов с нормотрофией; 143 ( 40 мз и 103 дз ) близнеца, родившихся с внутриутробной гипотрофией; 128 ( 51 мз и 77 дз ) недоношенных детей из двоен и 50 ( 16

МЗ и 34 ДЗ ) близнецов с острыми заболеваниями органов дыхания.

Диагностика зиготности близнецов проводилась методом полисимптоматического сходства ( С. Н. Ардашников, 1936; H. Siemens, 1924 ), иммунологическим методом, путем определения групп и факторов крови ( Е. Т. Лильин, Е. А. Богомазов, 1970 ) и методом церматоглифики ( Т. Д. Гладкова, 1966; Р. У. Дэрфлио, 1977 ). Выяснение степени влияния наследственности и факторов внешней среды на гидролиз лактозы и всасывание составляющих ее моносахаридов проводили путем определения средней внутрипарной разницы в показателях сахара натощак, через 30 и 60 минут после нагрузки лактозой и приросте гликемии в группах монозиготных и однополых дизиготных близнецов. Кроме того, определяли коэффициенты корреляции интересующих нас биохимических показателей между партнерами-близнецами. Вычисление коэффициента наследуемости ( Н ) проводили по формуле Хольцингера ( Г. К. Ушаков, 1977; Н. П. Бочков, 1978; Н. П. Бочков с соавт., 1984 ).

Наряду с общеклиническим обследованием проводилось определение состояния расщепления лактозы и всасивания составляющих ее моносахаридов по схеме, разработанной В. А. Таболиным с соавт. ( 1973 ), которая состоит из клинических и биохимических этапов.

Для проведения углеводных нагрузок нами использовалась нагрузка лактозой ( 1 г/кг массы тела ) и составляющими лактозу моносахаридами ( глюкозой и галактозой ) в эквивалентных количествах ( 0,5 г/кг массы тела ). Забор крови для исследования проводили натощак, через 30 и 60 минут после нагрузок.

Определение глюкозы в крови проводилось орто-толуидиновым методом. При оценке результатов нагрузочных проб мы принимали во внимание абсолютные показатели прироста гликемии после нагрузки, величину гидролитического коэффициента ( отношение гликемии после нагрузки лактозой к подъему гликемии после глюкозо-галактозной нагрузки ), а также клинические симптомы непереносимости углеводов. В комплексной оценке степени гидролиза и всасывания углеводов новорожденными детьми

мы применили метод тонкослойной хроматографии мочи и кала, предложенный Ю. Е. Вельтищевым с соавт. ( 1968 ), а также определение pH кала.

У обследованных близнецов изучали возрастные особенности гидролиза лактозы и всасывания составляющих ее моносахаридов, а также влияние на показатели функциональной активности тонкого кишечника генетических факторов, особенностей течения беременности, гипоксических состояний, внутриутробной гипотрофии, недоношенности, острых заболеваний органов дыхания.

Изучение характера гликемических кривых проводилось в динамике, а также в отдаленные сроки ( через 6-12 месяцев ).

У 45 близнецов с выявленной лактазной недостаточностью проведено изучение влияния интрагастрально-капельного введения реополиглюкина и энтерального приема эуфиллина на интестинальный гидролиз лактозы.

Статистическая обработка полученных данных проводилась по В. К. Кузнецову ( 1970 ). Характеристика динамики связи между отдельными показателями – методом расчета коэффициента корреляции согласно И. Т. Шевченко с соавт. ( 1970 ). Расчет степени достоверности процентных показателей проводили по А. Б. Хиллу ( 1958 ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате обследования здоровых доношенных близнецов и одиночнорожденных детей нами не выявлено различий в приросте гликемии после нагрузки лактозой у этих двух групп детей ( табл. I ).

Наибольший прирост гликемии получен у здоровых близнецов и одиночнорожденных детей в периоде новорожденности (  $I,78 \pm 0,14$  ммоль/л и  $I,73 \pm 0,10$  ммоль/л соответственно ), что достоверно выше, чем у детей в возрасте II-II4 лет (  $I,38 \pm 0,13$  ммоль/л и  $I,36 \pm 0,15$  ммоль/л,  $P < 0,05$  ). Это свидетельствует об относительно высокой активности кишечной лактазы в периоде новорожденности.

У 21 ( 18,1 % ) здоровых близнецов и 17 ( 18,7 % ) одиночнорожденных детей гликемический прирост после нагрузки лакто-

Таблица I.

Возрастные различия показателей прироста гликемии (ммоль/л)  
после нагрузки лактозой ( $M \pm m$ )

Контингент	возрастные группы				
	новорожден- ные	I мес- 3 года	4 - 6 лет	7 - 10 лет	II - 14 лет
Здоровые доношенные близнецы с нормотрофией	$1,78 \pm 0,14$	$1,70 \pm 0,20$	$1,62 \pm 0,16$	$1,53 \pm 0,15$	$1,38 \pm 0,13$
Одиночнорожденные дети	$1,73 \pm 0,10$ $P > 0,5$	$1,68 \pm 0,16$ $P > 0,5$	$1,56 \pm 0,10$ $P > 0,5$	$1,51 \pm 0,16$ $P > 0,5$	$1,36 \pm 0,15$ $P > 0,5$
Близнецы, родившиеся с внутриутробной гипотрофией	$0,86 \pm 0,07$ $P < 0,001$	$1,18 \pm 0,15$ $P < 0,05$	$1,13 \pm 0,10$ $P < 0,01$	$1,02 \pm 0,11$ $P < 0,01$	$0,96 \pm 0,08$ $P < 0,01$
Близнецы, родившиеся недоношеными	$0,87 \pm 0,07$ $P < 0,001$	$1,46 \pm 0,13$ $P > 0,2$	$1,38 \pm 0,15$ $P > 0,2$	$1,37 \pm 0,14$ $P > 0,2$	$1,35 \pm 0,12$ $P > 0,5$

Примечание: Р - при сравнении данных по отношению к здоровым доношенным близнецам с нормотрофией.

зой был ниже 1,1 ммол/л. В ходе проведения нагрузочных проб у 12 близнецов и 7 одиночнорожденных детей на фоне низкого прироста гликемии после нагрузки лактозой отмечались диспептические явления ( тошнота, метеоризм, боли в животе, послабление стула со снижением рН кала ниже 6,0 ), что свидетельствовало о наличии у них лактозной интолеранности. Различий в приросте гликемии после нагрузки лактозой у здоровыхmono- и дизиготных близнецов не установлено (  $P > 0,5$  ).

При хроматографическом исследовании углеводов кала и мочи у здоровых новорожденных близнецов на 7-10 сутки установлено, что наиболее часто ( 62 % ) с калом выделялась лактоза в концентрации  $2,78 \pm 0,42$  г/л, галактоза и глюкоза встречались значительно реже ( табл. 2 ). Наличие лактозы на значительном протяжении кишечника в периоде новорожденности по данным А. М. Уголева, (1972); *N. Giadon et al.*, (1983) имеет определенное положительное значение, так как создает благоприятные условия для роста бифидум-флоры, которая с 8-х суток жизни новорожденного составляет 89 % всего микробного биоценоза кишечника ( В. Г. Дорофейчук, 1983 ). В моче 39 % здоровых доношенных близнецов определялась лактоза, реже – глюкоза ( 18 % ), галактоза определялась лишь у двух детей. ( табл. 3 ).

Преимущественное выделение лактозы с мочой и в более высокой концентрации, чем экскреция моносахаридов, вероятно, связано с высокой осмотической концентрацией ее в кишечнике и является следствием дисбаланса между интестинальной абсорбцией лактозы, поступающей с пищей, и активностью лактазы кишечника новорожденного ( *M. Kretschmer*, 1971 ).

Всякое несходство, существующее между партнерами пары монозиготных близнецов, происходит от воздействия окружающей среды. В этом случае имеется возможность для оценки различных внешнесредовых влияний на один и тот же генотип ( Е. Т. Лильин с соавт., 1983 ). Различие признаков у дизиготных близнецов обусловлено в основном неидентичным генотипом ( В. Фридрих, 1985 ).

При изучении роли наследственности и среды в формировании количественных признаков, сходство или различие близнецов не

Таблица 2.

Частота выявления (%) сахаров в кале и их концентрация ( г/л )  
у новорожденных близнецов

Клинические группы	Число близ- нечес	Лактоза		Галактоза		Глюкоза	
		Частота	$M \pm m$	Частота	$M \pm m$	Частота	$M \pm m$
Здоровые ново- рожденные близ- нецы с нормотро- фией	26	16 (61,5%)	$2,78 \pm 0,42$	8 (30,8%)	$1,8 \pm 0,52$	5 (19,2%)	$1,08 \pm 0,12$
Новорожденные близнецы с вну- триутробной ги- потрофиеи	48	43 (89,6%)	$8,75 \pm 0,06$	36 (75 %)	$4,74 \pm 0,27$	33 (68,7%)	$3,63 \pm 0,28$
P <sub>I</sub>		<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Недоношенные новорожденные близнецы	46	38 (82,6%)	$6,35 \pm 0,48$	27 (58,7%)	$2,53 \pm 0,18$	24 (52,2%)	$2,33 \pm 0,19$
P <sub>2</sub>		<0,05	<0,001	<0,02	>0,05	<0,01	<0,001

Примечание: P<sub>I</sub> - при сравнении показателей новорожденных близнецов с нормотрофией и новорожденных близнецов с внутриутробной гипотрофией.

P<sub>2</sub> - при сравнении показателей у здоровых близнецов с нормотрофией и недоношенных близнецов.

Таблица 3.

Содержание сахаров в моче ( г/л ) у новорожденных и частота их выявления ( % )

Клинические группы	Число детей	Лактоза		Галактоза		Глюкоза	
		Частота	$M \pm m$	Частота	$M \pm m$	Частота	$M \pm m$
Здоровые близнецы с нормотрофией	28	II (39 %)	$0,47 \pm 0,13$	2 (7 %)	$0,20 \pm 0,20$	5 (18 %)	$0,28 \pm 0,04$
Новорожденные близнецы с внутриутробной гипотрофией	48	37 (77,1 %)	$1,75 \pm 0,15$	5 (10,4 %)	$0,36 \pm 0,04$	II (22,9 %)	$0,67 \pm 0,13$
P <sub>1</sub>		<0,001	<0,001	>0,5	>0,5	>0,5	<0,01
Недоношенные новорожденные близнецы	46	37 (80,4 %)	$2,04 \pm 0,13$	5 (10,9 %)	$0,24 \pm 0,04$	I4 (30,4 %)	$0,82 \pm 0,11$
P <sub>2</sub>		<0,001	<0,001	>0,5	>0,5	>0,2	<0,001

Примечание: P<sub>1</sub> - при сравнении показателей у здоровых близнецов с нормотрофией и новорожденных близнецов с внутриутробной гипотрофией.

P<sub>2</sub> - при сравнении показателей у здоровых близнецов с нормотрофией и недоношенных близнецов.

может быть выражено в терминах конкордантности или дискордантности ( Н. П. Бочков с соавт., 1984 ). Степень их различия выражается дисперсиями признака, которые определяются наследственностью и средой у дизиготных и только средой у монозиготных.

Так как разница в дисперсиях признака у дизиготных близнецов по сравнению с монозиготными отражает относительное значение наследственных факторов по сравнению с факторами внешней среды в изменении признака, мы определяли среднюю внутрипарную разницу, дисперсию внутрипарной разницы и коэффициент наследуемости ( Н ) уmono- и дизиготных однополых близнецовых пар ( табл. 4 ).

Таблица 4.

Дисперсия ( $\sigma^2$ ) показателей лактозной кривой и коэффициент наследуемости ( Н ) у mono- и дизиготных однополых близнецовых пар

Группы близнецов	Число пар	Дисперсия ( $\sigma^2$ ) в показателях сахара ( ммоль/л )			
		Натощак	Через 30 минут	Через 60 минут	Прирост гликемии
МЗ	63	0,046	0,116	0,137	0,108
ДЗ	103	0,113	0,317	0,420	0,249
Оценка наследу- емости		0,59	0,64	0,67	0,57

По данным А. М. Уголова ( 1969 ) прирост гликемии после нагрузки лактозой на 30 и 60 минуте отражает преимущественно расщепление лактозы и всасывание составляющих ее моносахаридов. Поэтому коэффициент наследуемости 0,64 - для уровня сахара через 30 минут после нагрузки лактозой и 0,67 - через 60 минут свидетельствуют о существенном влиянии наследственности на лактазную активность тонкого кишечника. Н. П. Бочков с соавт. ( 1984 ) считают, что можно говорить об определяющем значении наследственности в развитии признака при значениях  $H > 0,7$ .

Подтверждением роли наследственности в определении уровня лактазной активности являются выявленные достоверно более высокие ( $P < 0,001$ ) коэффициенты внутрипарной корреляции для всех показателей лактозной кривой у монозиготных близнецов (натощак - 0,92, через 30 минут после нагрузки молочным сахаром - 0,88, через 60 минут - 0,90, в приросте гликемии - 0,74) по сравнению с дизиготными однополыми близнецами (0,65-0,63-0,46-0,41 соответственно).

Свидетельством того, что лактазная активность тонкого кишечника генетически детерминирована является и установленная нами ассоциация частоты встречаемости гиполактазии с антигеном MM ( $P < 0,05$ ).

Изучение генеалогического анализа и обследование родителей показало высокую степень вероятности развития лактазной недостаточности у близнецов, при выявлении нарушений гидролиза лактозы у их родителей. В семьях, где у обоих родителей отмечался низкий прирост гликемии после нагрузки молочным сахаром, у 82,3 % детей диагностирована лактазная недостаточность. При выявлении низкого прироста сахара в крови у одного из родителей - у 42,8 % близнецов установлена гиполактазия. В тех семьях, где оба родителя были здоровы, лактазная недостаточность диагностирована у 10,7 % близнецов.

Коэффициент корреляции между приростом гликемии после нагрузки лактозой у близнецов и их матерей составил +0,66, у близнецов и их отцов - +0,53 ( $P < 0,01$ ;  $P < 0,01$  соответственно).

При анализе родословных близнецов с выявленной лактазной недостаточностью установлено, что среди родственников I степени родства частота непереносимости молока составила 15,8 %, что в 4,3 раза выше, чем среди родственников здоровых обследованных детей (3,7 %,  $P < 0,001$ ). У родственников II степени родства клинические симптомы интолерантности отмечались у 2,4 % в группе детей с лактазной недостаточностью и у 1,0 % в контрольной группе ( $P < 0,05$ ).

О том, что генетически обусловленная лактазная недостаточность является одним из факторов, способствующим формированию хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, кос-

венно свидетельствуют также данные об отягощенной по хроническим заболеваниям желудочно-кишечного тракта наследственности у практически здоровых probандов с энзимопатией: частота хронической патологии желудочно-кишечного тракта, у родственников I и II степени родства составила при гиполактазии 5,15 %, без гиполактазии - 1,46 % ( $P < 0,001$ ).

Наши данные по анализу родословных хорошо согласуются с данными Л. Н. Валенкевич ( 1981 ), полученными при изучении родословных у взрослых лиц с дефицитом лактазы.

Мы провели также изучение влияния на лактазную активность тонкого кишечника внутриутробной гипотрофии, недоношенности и острых заболеваний органов дыхания.

При проведении лактозотolerантного теста и глюкозо-глактозной нагрузки 143 близнецам ( 40 МЗ и 103 ДЗ ), рожденным с внутриутробной гипотрофией в возрасте от 7 дней до 14 лет, установлено, что лактазная недостаточность диагностирована у 44,1 % детей; у 14,1 % отмечалось сочетанное нарушение гидролиза лактозы и всасывания составляющих ее моносахаридов.

В периоде новорожденности близнецы с внутриутробной гипотрофией выделяли с калом лактозу в концентрации, превышающей ее у здоровых близнецов в 3,2 раза ( табл. 2 ). Дети с внутриутробной гипотрофией выделяли с калом достоверно больше глюкозы (  $P < 0,001$  ) и галактозы (  $P < 0,001$  ). Повышенное содержание ди- и моносахаридов в кале у близнецов с внутриутробной гипотрофией сопровождалось достоверным снижением рН кала (  $P < 0,001$  ). В моче близнецов с гипотрофией пренатального происхождения также достоверно чаще (  $P < 0,001$  ) определялась лактоза в концентрации, превышающей ее у здоровых близнецов в 3,7 раза ( табл. 3 ).

Снижение прироста гликемии после нагрузки лактозой, повышение концентрации лактозы, выделяемой с калом и мочой, снижение рН кала в кислую сторону свидетельствуют о нарушении гидролиза лактозы у близнецов, рожденных с внутриутробной гипотрофией.

При проведении лактозотolerантного теста у 56,6 % близнецов, родившихся с внутриутробной гипотрофией, наряду с низким подъемом сахара в крови после нагрузки отмечались симптомы

непереносимости в виде метеоризма, болей в животе, жидкого стула.

Выявленная высокая частота нарушений гидролитической и резорбтивной функции у близнецов, родившихся с пренатальной гипотрофией, является следствием глубоких обменных и морфологических нарушений у данной группы детей: наличие структурных изменений слизистой оболочки тонкой кишки в виде уплощения поверхностного эпителия, уменьшения и изменения формы ворсин, развития явлений лимфостаза (Л. А. Стroganova, М. Ф. Михеева, 1982), значительным нарушением клеточного метаболизма с изменением липидной фазы мембран (М. Ф. Дещекина с соавт., 1986).

Нам не удалось выявить какой-либо определенной зависимости нарушения гидролиза лактозы и всасывания составляющих ее моносахаридов у близнецов в периоде новорожденности в зависимости от степени гипотрофии. Приросты гликемии после нагрузки лактозой у близнецов с внутриутробной гипотрофией I-II-III степени практически не отличались ( $0,97 \pm 0,13$  ммоль/л;  $0,93 \pm 0,13$  ммоль/л;  $0,71 \pm 0,08$  ммоль/л соответственно). Вероятно, это связано с тем, что лактаза относится к наиболее поверхностно расположенным ферментам щеточной каймы, активность этого фермента строго лимитирует гидролиз лактозы. Этим феноменом можно объяснить резкое снижение активности данного фермента даже при незначительных цистрофических изменениях кишечника (Z. Pap, 1979). Другим немаловажным фактором, способствующим снижению лактазной активности у близнецов с внутриутробной гипотрофией, является осложненное поздним токсикозом течение беременности. Такая инверсия фермента, по нашему мнению, связана с патогенезом токсикоза, в основе которого лежат циркуляторные нарушения, ведущие к метаболическому ацидозу, гипоксии органов и тканей плода (Л. П. Суханова, 1986).

Об ингибирующем влиянии гипоксии на лактазную активность тонкого кишечника у новорожденных близнецов свидетельствуют полученные нами данные более низкого прироста гликемии после нагрузки лактозой у детей, рожденных в асфиксии среднетяжелой и тяжелой степени ( $0,77 \pm 0,99$  ммоль/л) по сравнению с близнецами, функциональное состояние которых при рождении было оце-

нено по шкале Алгар 8-10 баллов ( $1,12 \pm 0,14$  ммоль/л,  $P < 0,05$ ).

Динамическое наблюдение и обследование близнецов с внутриутробной гипотрофиею на первом году жизни показало, что нарушение гидролиза лактозы у них носило стойкий характер. У 58,3 % близнецов отмечался сниженный прирост гликемии после нагрузки лактозой. Средний подъем уровня сахара у близнецов на первом году жизни, родившихся с внутриутробной гипотрофиею, составил  $1,04 \pm 0,12$  ммоль/л и был достоверно ниже его подъема у близнецов с нормотрофией того же возраста ( $P < 0,001$ ).

Более низкие приrostы гликемии после нагрузки лактозой сохраняются у близнецов, родившихся с внутриутробной гипотрофиею, вплоть до 14-летнего возраста (табл. I), достоверно чаще определяются также патологические гликемические кривые. Среди близнецов с установленными нарушениями гидролиза лактозы, в 2,2 раза чаще встречается низкое или ниже среднего физическое развитие.

Иные особенности гидролитической функции тонкого кишечника выявлены нами при обследовании 128 (51 МЗ и 77 ДЗ) близнецов, родившихся недоношенными. В период новорожденности отмечается угнетение лактазной активности, что проявляется низким приростом гликемии после нагрузки лактозой (табл. I) по сравнению с доношенными новорожденными и повышенным выделением молочного сахара с калом и мочой (табл. 2, 3).

Кроме того, более глубокое угнетение лактазной активности отмечается у близнецов с III степенью недоношенности, что проявляется более низким приростом гликемии после нагрузки лактозой ( $P < 0,01$ ) по сравнению с близнецами с недоношенностью I степени.

Снижение активности тонкокишечной лактазы, выявленное нами у недоношенных детей из двоен, может быть объяснено тем, что лактаза "созревает" позднее других дисахаридаз тонкого кишечника (B. Lacroix et al., 1984). В период между 26-34 неделями внутриутробного развития и 35-38 неделей лактазная активность возрастает с 30 % до 70 % соответственно по отношению к уровню, который характерен для доношенных новорожденных (F. Lifshitz, 1984). Другим фактором, которым можно объяснить снижение гидролиза лактозы у недоношенных детей,

является дефицит бифидофлоры и развитие дисбактериоза ( Г. Н. Касаткина с соавт., 1985; Г. В. Язык с соавт., 1986 ). С одной стороны при снижении бифидумбактерий наблюдается изменение структуры и ультраструктуры слизистой оболочки кишечника, времени обновления энтероцитов, угнетение активности гидролитических и транспортных систем ( И. Н. Блохина, В. Г. Дорофеичук, 1979; С. Н. Князев, В. Л. Новак, 1986 ). С другой стороны на фоне сниженной лактазной активности развивается дисбактериоз ( П. М. Съяксте с соавт., 1981 ).

Однако динамическое наблюдение за близнецами, родившимися недоношенными, и повторное их обследование показало, что уже на первом году жизни прирост гликемии после нагрузки лактозой у них был выше, чем в периоде новорожденности ( $1,23 \pm 0,14$  ммоль/л и  $0,87 \pm 0,07$  ммоль/л соответственно,  $P < 0,05$  ), что свидетельствует о повышении у них лактазной активности тонкого кишечника. Эти данные подтверждаются обследованием близнецов, родившихся недоношенными, и в более старшем возрасте. Мы не выявили достоверных различий в приросте гликемии после нагрузки лактозой у этой группы детей во всех возрастных периодах по сравнению с доношенными близнецами ( табл. I ). Это свидетельствует о том, что у недоношенных новорожденных отмечается транзиторный дефицит лактазы с быстрым восстановлением ее активности уже на первом году жизни.

При изучении факторов, которые могли способствовать развитию лактазной недостаточности у недоношенных близнецов, как и у близнецов с внутриутробной гипотрофией мы выявили более выраженное угнетение ферментной активности у детей от матерей с осложненным токсикозом течением беременности ( $P < 0,001$  ), а также у недоношенных близнецов, родившихся в асфиксии ( $P < 0,01$  ).

Репрессия кишечной лактазы выявлена нами при обследовании группы близнецов с острыми заболеваниями органов дыхания в возрасте от 1 мес. до 1 года. Причем диагностированная лактазная недостаточность является вторичной, развившейся на фоне основного заболевания, так как нам не удалось выявить роль наследственного фактора в развитии гиполактазии у данной группы детей.

Лактазная недостаточность диагностирована у 52,4 % близнецов больных очаговой пневмонией и у 37,9 % детей с острыми ринофарингитами. Прирост гликемии после нагрузки лактозой у детей на фоне острой очаговой пневмонии был достоверно ниже ( $0,66 \pm 0,09$  ммоль/л), чем у близнецов на фоне острого ринофарингита ( $0,97 \pm 0,12$  ммоль/л,  $P < 0,05$ ). Более выраженное угнетение лактазной активности, выявленное нами у близнецов на фоне острой пневмонии, может быть объяснено интоксикацией, влияющей, как известно, на процесс транслокации энзима в зону щеточной каймы (Э. А. Журавец, М. Ф. Коршунов, 1985).

Повторное исследование гликемических кривых у близнецов в стадии выздоровления после перенесенных острых заболеваний органов дыхания показали стабильность выявленных нарушений. Это подтверждает мнение о необходимости более длительного промежутка времени для восстановления активности фермента.

При обследовании близнецов с гиполактазией в отдаленные сроки (через 8–12 месяцев) после перенесенного заболевания установлено, что у 63,6 % детей по данным гликемических кривых после нагрузки лактозой наступило повышение лактазной активности.

С целью ранней коррекции выявленных нарушений гидролиза лактозы мы применили реополиглюкин и препарат группы метилксантинов – эуфиллин. Введение реополиглюкина недоношенным близнецам с внутриутробной гипотрофией проводили ежедневно интрагастрально-капельно из расчета 15 мл/кг массы тела в течение 7–8 дней. Применение реополиглюкина способствовало улучшению гидролиза лактозы, что сопровождалось положительной динамикой массы тела и снижением частоты нарушения функций желудочно-кишечного тракта. При повторном лабораторном обследовании у 72,7 % детей, получавших интрагастральное введение реополиглюкина, показатели прироста гликемии достигли нормальных цифр (табл. 5).

Улучшение процессов гидролиза лактозы на фоне интрагастрально-капельного введения реополиглюкина мы объясняем улучшением микроциркуляции в слизистой оболочке тон-

Эуфиллин мы включили в комплексную те-

Таблица 5.

Динамика прироста гликемии после нагрузки лактозой после различных терапевтических комплексов

Прирост гликемии после нагрузки лактозой ( ммол/л )			
	Обычный комплекс вы- хаживания	С применением реопо- лиглюцина	
	$M \pm m$	$M \pm m$	
До лечения	20	$0,63 \pm 0,06$	22
После лечения	20	$0,74 \pm 0,05$	22
P		$> 0,1$	$< 0,001$

Примечание: Р - при сравнении показателей до и после лечения.

в возрасте от 1 мес до 1 года с острыми заболеваниями органов дыхания, у которых мы выявили лактазную недостаточность. Препарат назначали внутрь, после еды 3 раза в день в возрастной дозировке в течение 10-12 дней. В группе близнецов, получавших эуфиллин, повышение гликемического прироста после нагрузки лактозой отмечалось у 86,9 % детей ( $P < 0,01$ ), симптомы не переносимости молочного сахара после проведенного лечения уменьшились в 3,5 раза ( $P < 0,001$ ), суточная прибавка массы тела была достоверно выше ( $P < 0,01$ ), чем у близнецов, получавших обычный комплекс лечебных мероприятий. Мы полагаем, что повышение лактазной активности с клиническим улучшением на фоне лечения эуфиллином связано с повышением метилксантином секреции кортизола (S. Julin-Silver et al., 1981), а также улучшением кровотока в слизистой тонкой кишки (E. Weisberger, F. Lempke, 1976).

Таким образом, проведенные нами исследования свидетельствуют об актуальности изучения процессов гидролиза лактозы и всасывания составляющих ее моносахаридов у детей-близнецов и необходимости ранней коррекции выявленных нарушений.

## ВЫВОДЫ

1. Частота лактазной недостаточности среди здоровых доношенных близнецов составляет 18,1 %. В периоде новорожденности у детей из двоен отмечается относительно высокая активность тонкокишечной лактазы.

2. Лактазная активность тонкого кишечника у детей генетически детерминирована.

3. Обнаруженная достоверная ассоциация лактазной недостаточности с антигеном ММ может быть использована как один из маркеров для установления наследственной предрасположенности к гиполактазии.

4. Выявленное снижение лактазной активности у близнецов, родившихся с внутриутробной гипотрофией, носит стойкий и длительный характер, сохраняясь вплоть до 14-летнего возраста.

5. Среди недоношенных близнецов отмечается транзиторный дефицит лактазы с быстрым восстановлением ее активности уже на первом году жизни.

6. На фоне острых заболеваний органов дыхания у 44 % близнецов грудного возраста выявлено вторичное нарушение гидролиза лактозы.

7. Применение в комплексном выхаживании недоношенных близнецов с внутриутробной гипотрофией интрагастрально-капельного введения реополиглюкина способствует повышению лактазной активности тонкого кишечника.

8. Включение в комплексную терапию острых респираторных заболеваний, протекающих на фоне сниженной лактазной активности, ежедневного энтерального приема эуфиллина, вызывает повышение гидролитической активности тонкой кишки.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выполненные исследования позволяют рекомендовать проведение лактозотolerантного теста родителям, у которых отмечаются хронические заболевания желудочно-кишечного тракта или гипереноимость молочных продуктов, для выявления степени риска развития лактазной недостаточности у их детей.

2. Всех новорожденных, родившихся с внутриутробной гипо-

трофией или с различной степенью недоношенности, необходимо обследовать с целью раннего выявления у них снижения лактазной активности тонкого кишечника и своевременной коррекции выявленных нарушений.

3. При выявлении лактазной недостаточности у недоношенных новорожденных с внутриутробной гипотрофией и отсутствии противопоказаний со стороны других органов рекомендуется включать в комплекс выхаживания этих детей интрагастрально-капельное введение 10 % раствора реополиглюкина из расчета 15 мл/кг массы тела, ежедневно, в течение 7-8 дней.

4. У детей на фоне острых респираторных заболеваний органов дыхания коррекцию выявленных нарушений гидролиза лактозы можно проводить путем энтерального приема эуфиллина 3 раза в день, после еды в возрастной дозировке, в течение 8-10 дней.

Практические рекомендации внедрены в практике здравоохранения областной детской клинической больницы города Гродно.

#### СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ, ОТРАЖАЮЩИХ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лашковская Т. А. Влияние наследственных и средовых факторов на гидролиз лактозы и всасывание составляющих ее моносахаридов у детей-близнецов раннего возраста // Здравоохранение Белоруссии. - 1985. - № 7. - С. 22-23. - Соавт. М. П. Шейбак.
2. Лашковская Т. А. Особенности гидролиза лактозы у здоровых детей-близнецов // Здравоохранение Белоруссии. - 1986. - № 10. - С. 22-24. - Ссавт.: М. П. Шейбак.
3. Лашковская Т. А. Близнецовый метод исследования влияния наследственности на лактазную активность тонкого кишечника у детей // Тезисы докладов III Гродненской областной конференции молодых ученых и специалистов "Молодежь и научно-технический прогресс". - Гродно, 1986. - С. 40-41.
4. Лашковская Т. А. Влияние наследственных и средовых факторов на гидролиз лактозы у детей-близнецов раннего возраста // Методы управления наследственностью и перспективы

- 21 -

их внедрения в практику. - Минск: Наука и техника, 1986. - С. 96.

5. Лашковская Т. А. К вопросу о роли наследственности в развитии малабсорбции лактозы // Тезисы докладов У съезда Белорусского общества генетиков и селекционеров. - Горки, 1986. - С. 109.