

УДК 612.325+616.3/-053.32

С.С. Хасанова<sup>1</sup>, А.Т. Камилова<sup>2</sup>

## Особенности экзокринной функции поджелудочной железы и непереносимости лактозы у недоношенных детей

<sup>1</sup>Республиканский перинатальный центр МЗ Республики Узбекистан, г. Ташкент<sup>2</sup>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии МЗ Республики Узбекистан, г. Ташкент

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.8(96):42-49; doi 10.15574/SP.2018.96.42

В литературе имеются немногочисленные данные относительно уровней фекальной эластазы (ФЭ) у недоношенных и доношенных новорожденных, а данные о частоте лактазной недостаточности (ЛН) у новорожденных с различным сроком гестации носят противоречивый характер.

**Цель** — определение активности ФЭ, а также частоты встречаемости и особенностей клинических проявлений ЛН у недоношенных детей в зависимости от гестационного возраста (ГВ).

**Материалы и методы.** В исследование были включены 54 ребенка, рожденные в сроке от 22 до 32 недель гестации, и 8 здоровых доношенных детей (контрольная группа). Всем детям на 13–14-й день жизни, помимо общепринятого обследования, проводили анализ кала на присутствие углеводов методом Бенедикта и определение уровня ФЭ с помощью иммуноферментного анализа.

**Результаты.** К 14 дню жизни у детей с гестационным возрастом (ГВ) от 22 до 27 недель установлена панкреатическая недостаточность легкой степени, средние показатели ФЭ в этой группе составили  $166,6 \pm 64,6$  мг/г и были достоверно различны по сравнению со значениями доношенных детей, которые составили  $326,0 \pm 26,0$  мг/г ( $p < 0,050$ ). У детей с ГВ при рождении от 28 до 32 недель к концу второй недели жизни значения панкреатической эластазы были значительно выше и составили  $278,6 \pm 10,3$  мг/г ( $p > 0,050$ ), и хотя они были ниже показателей у доношенных детей, разница была недостоверной ( $t = 1,72$ ). Результаты пробы Бенедикта продемонстрировали повышение уровня предельных значений у 25 (46,3%) обследованных детей.

**Выводы.** У недоношенных с ГВ 22–27 недель к двухнедельному возрасту установлена панкреатическая недостаточность легкой степени, у недоношенных детей с ГВ 28–32 недели показатели ФЭ были ниже, чем у доношенных детей, но разница была статистически незначима. Лактазная недостаточность зафиксирована у 46,3% недоношенных детей до 32 недель, клинические проявления заболевания были неспецифичны и характеризовались разжижением стула.

**Ключевые слова:** недоношенные дети, фекальная эластаза, лактазная недостаточность.

### Features of the exocrine pancreatic function and lactose intolerance in premature babies

S.S. Khasanova<sup>1</sup>, A.T. Kamilova<sup>2</sup><sup>1</sup>Republican Perinatal Center, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent<sup>2</sup>Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

In the literature there are few data on the levels of fecal elastase in premature and full-term newborns, and data on the frequency of lactase deficiency (LD) in newborns with different gestational age are contradictory.

**The aim** of our study was to determine the activity of pancreatic elastase and lactase in premature babies up to 32 weeks. The study included 54 children born in the period from 22 to 32 weeks of gestation and 8 healthy full-term babies (control group).

**Materials and methods.** All children on the 13–14<sup>th</sup> day of life, in addition to the standard examination, were determined by the analysis of feces for the presence of carbohydrates by the Benedict method and determination the level of fecal elastase (FE) using enzyme immunoassay.

**Results.** By the 14th day of life in children with gestational age from 22 to 27 weeks, mild pancreatic insufficiency was established, the average PE in this group was  $166.6 \pm 64.6$  mg/g and they were significantly different compared to the full-term infants who amounted to  $326.0 \pm 26.0$  mg/g ( $p < 0.050$ ), whereas in the group of children with gestational age at birth from 28 to 32 weeks by the end of the second week of life, the values of pancreatic elastase were significantly higher and amounted to  $278.6 \pm 10.3$  mg/g ( $p > 0.050$ ), although they were lower than the full-term data, but the difference was not reliable ( $t = 1.72$ ). The results of the Benedict test showed an increase in the level of limit values in 25 (46.3%) children examined.

**Conclusion.** The data obtained allow us to conclude that mild pancreatic insufficiency was established in premature infants with a gestational age of 22–27 weeks to two weeks of age. Lactase deficiency was recorded in 46.3% of premature babies up to 32 weeks, the clinical manifestations of the disease were not specific and were characterized by stool liquefaction.

**Key words:** premature babies, fecal elastase, lactose insufficiency.

### Особливості екзокринної функції підшлункової залози і непереносимості лактози у недоношених дітей

С.С. Хасанова<sup>1</sup>, А.Т. Камілова<sup>2</sup><sup>1</sup>Республіканський перинатальний центр МОЗ Республіки Узбекистан, м. Ташкент<sup>2</sup>Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр педіатрії МОЗ Республіки Узбекистан, м. Ташкент

У літературі існують нечисленні дані щодо рівнів фекальної еластази (ФЕ) у недоношених і доношених новонароджених, а дані щодо частоти лактазної недостатності (ЛН) у новонароджених з різним терміном гестації суперечливі.

**Мета** — визначити активність панкреатичної еластази і лактази у недоношених дітей до 32 тижнів.

**Матеріали і методи.** У дослідження були включені 54 дитини, народжені у терміні від 22 до 32 тижнів гестації, і 8 здорових доношених дітей (контрольна група). Усім дітям на 13–14-й день життя, крім загальноприйнятого обстеження, проводили аналіз кала на наявність вуглеводів методом Бенедикта та визначення рівня ФЕ за допомогою імуноферментного аналізу.

**Результати.** До 14 дня життя у дітей з гестаційним віком (ГВ) від 22 до 27 тижнів встановлено панкреатичну недостатність легкого ступеня, середні показники ФЕ у цій групі склали  $166,6 \pm 64,6$  мг/г та мали достовірні відмінності порівняно з показниками доношених дітей, які склали  $326,0 \pm 26,0$  мг/г ( $p < 0,050$ ). У дітей з ГВ при народженні від 28 до 32 тижнів до кінця другого тижня життя значення панкреатичної еластази були значно вищими та склали  $278,6 \pm 10,3$  мг/г ( $p > 0,050$ ), і хоча вони були нижчими від показників у доношених дітей, різниця була недостовірною ( $t = 1,72$ ). Результати проби Бенедикта продемонстрували підвищення рівня граничних значень у 25 (46,3%) обстежених дітей.

**Висновки.** У недоношених з ГВ 22–27 тижнів до двотижневого віку встановлена панкреатична недостатність легкого ступеня, у недоношених дітей з ГВ 28–32 тижнів показники ФЕ були нижчими, ніж у доношених дітей, але різниця була статистично незначна. Лактазна недостатність зафіксована у 46,3% недоношених дітей до 32 тижнів, клінічні прояви захворювання були неспецифічними та характеризувалися розрідженням випорожнень.

**Ключові слова:** недоношені діти, мембранне і порожнинне травлення.

## Введение

Недоношенные дети в раннем постнатальном онтогенезе характеризуются незрелостью многих функциональных систем, в том числе пищеварительной. Несовершенство моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у них сочетается с недостаточной активностью ферментных систем, особенностями становления микробного пейзажа кишечника, что способствует развитию дисфункций пищеварения и затрудняет энтеральное вскармливание, особенно у глубоко недоношенных детей [1].

Функциональные нарушения ЖКТ довольно часто бывают проявлением перинатальных поражений ЦНС в структуре вегетативно-висцерального синдрома [5,6,11].

Основой для дисфункций пищеварения у недоношенных детей также служат расстройства полостного и пристеночного (мембранного) пищеварения, всасывания и моторики кишечника. Вместе с тем недоношенные дети крайне нуждаются в достаточном поступлении макро- и микронутриентов, чтобы сделать возможным т. н. «догоняющий рост» и обеспечить поступательное психофизическое развитие незрелого ребенка [2,3,4].

Энзимная активность обнаруживается в ткани поджелудочной железы плода до 20 недель беременности, а секреция поджелудочной железы начинается с пятого месяца, причем каждый фермент появляется и развивается индивидуально в определенный период [16,20]. Предполагается, что новорожденный выделяет значительно меньшее количество ферментов поджелудочной железы, чем дети старшего возраста или взрослые. Большинство исследований показали, что при рождении уровни протеазы близки к нормальным взрослым уровням, уровни липазы очень низкие, а уровни амилазы не обнаруживаются [11,16,18,23,38,39].

В литературе имеются немногочисленные данные относительно уровней фекальной эластазы (ФЭ) у недоношенных и доношенных новорожденных, но они носят противоречивый характер [13,24]. Вместе с тем концентрации ФЭ у недоношенных младенцев следует уделять особое внимание как раннему диагностическому признаку панкреатической недостаточности, что имеет решающее значение для раннего введения заместительной терапии ферментами поджелудочной железы с целью предотвратить развитие мальабсорбции.

Считается, что подавляющее большинство недоношенных детей имеют лактазную недостаточность (ЛН) [2], что обусловлено тем, что лактаза обнаруживается у плода уже на 10–12-й неделе гестации, с 24-й недели ее активность повышается, но при этом с 28-й до 34-й недели уровень активности составляет не более 30% такового у доношенного ребенка, который в норме превышает уровень активности у взрослого человека [31,32]. М.В. Неуман [14] выделяет так называемый «неонатальный дефицит развития лактазы» (developmental deficiency), характерный именно для недоношенных детей. Этот дефицит не относится к транзиторной ЛН и отмечается у всех детей, рожденных до 34–36-й недель гестации.

Данные о частоте ЛН у новорожденных с различным сроком гестации носят противоречивый характер. Исследование, выполненное D. Murray и соавт. [21] с использованием изотопного метода (изотоп углерода C13) в двух группах недоношенных детей, продемонстрировало достаточно высокую степень абсорбции у них как глюкозы, так и лактозы. При этом неясными остаются факторы, снижающие лактазную активность после рождения. В развитии ЛН авторы придают большое значение характеру микробной колонизации кишечника, особенно у детей после хирургических вмешательств (илеостомии) или получавших антибиотики.

**Целью** нашего исследования было определение активности ФЭ, а также частоты встречаемости и особенностей клинических проявлений ЛН у недоношенных детей в зависимости от гестационного возраста (ГВ).

## Материал и методы исследования

Нами проведено проспективное исследование в отделении реанимации новорожденных и отделении выхаживания недоношенных новорожденных Республиканского перинатального центра. В исследование были включены 54 ребенка, рожденные в сроке от 22 до 32 недель гестации за период январь-март 2018 года. Всем детям помимо общепринятого обследования, включающего лабораторные анализы крови, мочи, кала, рентгенографию грудной клетки и брюшной полости, УЗИ печени, почек, головного мозга, проводили определение анализа кала на присутствие углеводов методом Бенедикта. В качестве нормы придерживались показателей углеводов в кале 0–0,05 мг%.

Таблица 1

Характеристика обследованных новорожденных

Показатель	1 группа (n=16), M±m	2 группа (n=38), M±m	Контрольная группа (n=27)	p*
Гестационный возраст (нед.) Колебания	25,9±0,4 (22,4–28)	29,9±0,1 (28,3–31,5)	38,6±0,6 (37,2–39,3)	p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05
Вес при рождении (г) Колебания	974±60,3 (803–1138)	1452±58,5 (820,0–2106,0)	3262,5±188,7 (2800,0–3960)	p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p<0,05
Рост при рождении (см) Колебания	32,4±0,8 (27–36)	36,5±0,3 (31–40)	50,2±0,7 (47–53)	p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05
Соотношение мальчиков и девочек (М/Д): абс. %	5/11 31,2/68,8	17/31 44,7/55,3	4/6 40/60	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> >0,05
Дородовое излитие околоплодных вод	4 (25%)	8 (21%)	2 (7,4%)	p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> >0,05
Длительность безводного периода (ч)	51,7±5,6 (24–96)	78,6±6,0 (20–192)	3,2±1,5 (10–26)	p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> >0,05
Не получили антенатальную стероидную профилактику или она была не завершена	2 (12,5%)	11 (29%)	0	p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05
Оценка по Апгар на 1-й мин	5,1±0,7	6,6±0,3	8,2±0,3	p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> >0,05
на 5-й мин	6,0±0,1	7,6±0,4	9,1±0,2	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> >0,05

Примечание: p<sub>1</sub> – достоверность различий между 1 группой и здоровыми, p<sub>2</sub> – достоверность различий между 2 группой и здоровыми, p<sub>3</sub> – достоверность различий между 1 и 2 группой.

Уровень ФЭ определяли с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) (ScheVo-Tech, Wettenberg, Германия), при котором используются моноклональные антитела против специфических эпитопов поджелудочной железы человека. Все образцы стула хранились при температуре от -4°C до -8°C до анализа, [27].

Концентрацию ФЭ более 200 мг/г стула считали нормальной функцией поджелудочной железы, уровни 100–200 мг/г стула указывали на умеренную недостаточность поджелудочной железы, тяжелая экзокринная недостаточность поджелудочной железы подтверждалась уровнями ниже 100 мг/г стула [8].

Исследование на углеводы в кале и ФЭ проводилось на 13–14 день жизни, при достижении объема энтерального питания 70 и более процентов.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) всех участвующих учреждений. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов).

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от ГВ: первую группу составили дети с ГВ от 22 до 27 недель (16 детей); вторую группу составили 38 пациентов с ГВ 28–32 недели. Контрольную группу составили 27 здоровых доношенных детей (ГВ более 37 недель), средняя масса тела которых составила 3230,0±25,0 грамма.

Данные о ГВ, весе при рождении, поле, возрасте, росте при рождении и данные материнского анамнеза представлены в табл. 1–2.

Все дети начинали получать кормление с первых трех часов жизни, начиная со сцеживания нескольких капель молока в родильном зале, с последующим кормлением болюсно каждые три часа согласно протоколу. Кормление производилось через зонд, поскольку у 88,8% (n=48) обследованных недоношенных сосательный рефлекс отсутствовал, а у троих был слабовыраженным. Всем новорожденным питательным субстратом являлось сцеженное грудное молоко. Нарращивание объема кормления производилось согласно протоколу [7], ежедневный прирост объема составлял 10–15 мл/кг/сутки, под контролем переносимости. Все дети находились на респиратор-

ной поддержке, при этом 74,0% (n=40) находились на СРАР, а остальным потребовалась интубация с последующей ИВЛ (табл. 3). Разделение пациентов по нозологии представлено в табл. 4. Как видно из табл. 4, в обеих группах недоношенных детей основной нозологической единицей является синдром дыхательных расстройств (СДР). Частота НЭК во второй группе не имеет достоверных различий, а частота перфораций — несколько ниже (10,5% против 18,7%), что, очевидно, связано с тем, что чем меньше ГВ, тем позднее сроки возникновения НЭК и такого грозного осложнения, как перфорация [25].

Исследования проводились на 14-й день жизни при достижении 70% энтерального питания. Как видно из табл. 5, в обеих группах недоношенных преобладало искусственное вскармливание.

Математические расчеты производились с использованием пакета статистических программ StatSoft STATISTICA-6. Корреляционный анализ был проведен на основе линейного коэффициента корреляции Пирсона r.

### Результаты исследования

Результаты исследования активности ФЭ продемонстрировали, что к 14 дню жизни у детей первой группы развилась панкреатическая недостаточность легкой степени, средние показатели ФЭ в этой группе составили  $166,6 \pm 64,6$  мг/г и они были достоверно ниже по сравнению со значениями доношенных детей, которые составили  $326,0 \pm 26,0$  мг/г ( $p < 0,05$ ), тогда как в группе детей с ГВ при рождении от 28 до 32 недель к концу второй недели жизни значения ФЭ были значительно выше и составили  $278,61 \pm 10,3$  мг/г ( $p < 0,05$ ), и хотя они были ниже показателей доношенных, разница не была достоверно значимой ( $t=1,72$ ).

Анализ частоты встречаемости легких и тяжелых форм панкреатической недостаточности у обследованных детей в зависимости от кормления и динамики прироста энтерального питания определил отчетливую взаимосвязь между степенью недоношенности и выраженностью панкреатической недостаточности. Так, у 93,75% новорожденных с ГВ 22–27 недель к 14 дню установлена панкреатическая недостаточность легкой степени, тогда как в группе детей с ГВ от 28 до 32 недель — только в 3 (7,91%) случаях, а у остальных детей показатели соответствовали нормальным значениям (рис. 1).

Таблица 2

#### Характеристика матерей обследованных новорожденных

Нозология	1 группа (n=16)	2 группа (n=38)	Контрольная группа (n=27)	p*
Применение антибиотиков во время беременности	3 (18,7%)	10 (26,3%)	3 (11,1%)	p1<0,05 p2<0,05 p3>0,05
Нарушение маточно-плодово-плацентарного кровотока II и III ст.	8 (50%)	15 (39,4%)	1 (3,7%)	p1<0,05 p2<0,05 p3>0,05
Преэклампсия тяжелой степени у матери	4 (25%)	11 (29%)	1 (10%)	p1<0,05 p2<0,05 p3>0,05
Оперативные роды	6 (22,2%)	17 (44,7%)	5 (18,5%)	p1>0,05 p2<0,05 p3<0,05

Примечание: p<sub>1</sub> — достоверность различий между 1 группой и здоровыми, p<sub>2</sub> — достоверность различий между 2 группой и здоровыми, p<sub>3</sub> — достоверность различий между 1 и 2 группой.

Таблица 3

#### Характеристика респираторного статуса

Показатель	1 группа (n=16)	2 группа (n=38)	p
Начальное FiO <sub>2</sub> :			
0,21	35%	57%	>0,05
0,21–0,40	53%	27%	<0,05
0,40–0,50	6%	11%	<0,05
0,50–1,0	6%	5%	>0,05
FiO <sub>2</sub> к 14 дню			
0,21	41%	85%	<0,05
0,21–0,40	20%	11%	<0,05
0,40–0,50	26%	2%	<0,05
0,50–1,0	13%	2%	<0,05
Вид начальной респираторной поддержки			
Кислород свободным потоком	26%	2%	<0,05
СРАР	61%	96%	<0,05
ИВЛ	13%	2%	<0,05
Потребность в ИВЛ после 14 дня жизни	31%	39%	>0,05

Таблица 4

#### Нозологическая характеристика недоношенных детей

Основной диагноз	Первая группа (n=16)	Вторая группа (n=38)
Синдром дыхательных расстройств (СДР)	12 (75%)	31 (81,5%)
Врожденная пневмония/сепсис	5 (31,2%)	5 (13,1%)
НЭК	3 (18,7%)	6 (15,7%)
Сопутствующая патология		
Перинатальное поражение ЦНС	10 (58,8%)	12 (31,5%)
Асфиксия	1 (6,25%)	3 (7,8%)

Таблица 5

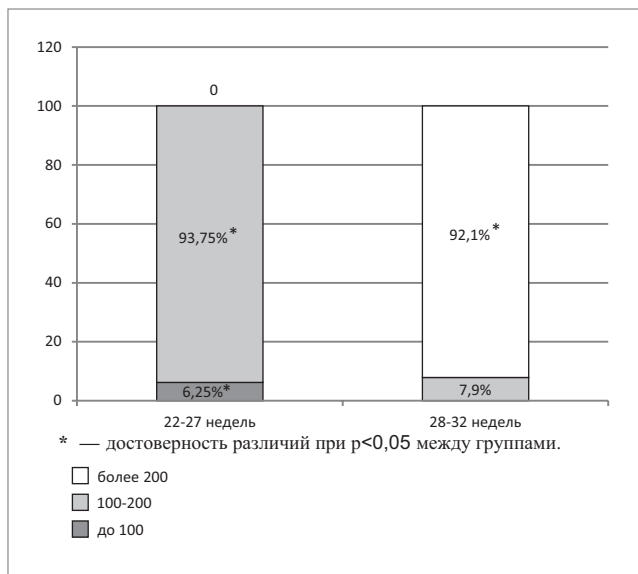
#### Вид вскармливания на момент исследования

Вид вскармливания	1 группа (n=16)	2 группа (n=38)
Грудное	5 (31,2%)	5 (13,1%)
Смешанное	3 (18,7%)	10 (26,3%)
Искусственное	8 (50,1%)	23 (60,6%)

Таблица 7

**Корреляционные коэффициенты между уровнем фекальной эластазы и некоторыми клиническими параметрами**

Показатель	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	
	25,9±0,4 (n=16) (22,4–28)	29,9±0,1 (n=38) (28,3–31,5)
% прибавки веса после 7 дня жизни	—	-0,11
Скорость наращивания питания	0,29	0,09
ВГР	0,27	0,16
% потери массы тела на 10 й день	0,01	0,12
СРБ	-0,31	0,15
Углеводы кала	0,15	0,03



**Рис. 1.** Частота панкреатической недостаточности у недоношенных детей

Для определения значений ФЭ в зависимости от вида вскармливания всех недоношенных детей разделили на три группы в зависимости от степени панкреатической недостаточности и характера вскармливания. Из данных табл. 6 видна отчетливая взаимосвязь между характером кормления и активностью экскреторной функции поджелудочной железы. Наиболее благоприятная ситуация прослеживается у детей на исключительно грудном вскармливании, у которых зарегистрированы наиболее высокие значения ФЭ (327,1±24,7), практически не отличающиеся от показателей доношенных новорожденных. Чуть ниже были значения ФЭ у детей на смешанном вскармливании, причем между этими двумя группами не выявлено статистически достоверной разницы. Большую часть детей составили новорожденные на искусственном вскармливании, у которых значения ФЭ были достоверно ниже, чем у детей, находящихся на грудном и смешанном вскармливании.

Мы рассмотрели возможную корреляцию между значениями ФЭ и ГВ, весом при рождении,

скоростью наращивания питания, сроком, когда началась прибавка веса (табл. 7).

Определялась слабая положительная корреляция между уровнем ФЭ и скоростью наращивания питания и весом при рождении, и отрицательная корреляция слабой силы между С-реактивным белком в группе недоношенных детей с ГВ 22–27 недель. Обращает внимание зависимость активности ФЭ от скорости наращивания питания в первой группе недоношенных с низким ГВ (r=0,29). В группе детей с ГВ 28–32 недели значимые корреляционные взаимосвязи не установлены.

Таблица 8

**Клиническая характеристика обследованных детей в зависимости от лактазной активности**

Показатель	1 группа (n=25), ЛН		2 группа (n=29), без ЛН	
	М	m	М	m
Гестационный возраст	29,41 ± 0,45		28,92 ± 0,55	
Вес при рождении	1219,32 ± 51,47		1189,92 ± 60,47	
Оценка по Апгар на 1-й мин.	7,12 ± 0,24		7,09 ± 0,14	
Оценка по Апгар на 5-й мин.	7,33 ± 1,23		7,43 ± 1,33	
Потеря массы тела к 10 дню (%)	9,76 ± 1,44		9,86 ± 1,39	
День восстановления ВГР	18,13 ± 1,21		15,14 ± 1,31	
Частота стула на 14 й день	7,50 ± 0,20		7,60 ± 0,30	
День достижения полного энтерального питания	17,28 ± 1,53		16,26 ± 1,44	
Вздутие живота	13 (52%)		9 (31%)	
Беспокойство	8 (32%)		6 (29%)	
Жидковатая консистенция стула	12 (48%)*		6 (29%)	

**Таблица 6**  
**Зависимость уровня фекальной эластазы от характера вскармливания (n=54)**

Вскармливание	Среднее значение ФЭ
Грудное молоко (n=10)	327,1±24,7*
Смешанное (n=13)	313,0±16,3*
Искусственное (n=33)	230,4±31,0
Исключительно грудное (контрольная группа)	326,2±26,0

Примечание: \* — достоверность различий с детьми, находящимися на ИВ.

Примечание: \* — достоверность различий при p<0,05.

Результаты пробы Бенедикта продемонстрировали повышение уровня предельных значений у 25 (46,3%) обследованных детей. Клинические проявления ЛН у недоношенных детей представлены в табл. 8. Как видно из таблицы, у недоношенных детей клиническая картина ЛН неспецифична и не имеет ярко выраженных проявлений, кроме изменения консистенции стула.

### Обсуждение

Фекальная эластаза представляет собой специфическую протеазу человека, которая синтезируется ацинарной клеткой поджелудочной железы [22,28,35]. Она не деградирует во время кишечного транзита, и ее значения хорошо коррелируют с функцией поджелудочной железы [36]. Предыдущие исследования показали, что у доношенных детей, в отличие от недоношенных, уровень ФЭ к недельному возрасту достигает уровня взрослых [13,26], и определили, что концентрация ФЭ у 96% недоношенных детей к двум неделям имела более высокие значения, чем нижний предел нормальных значений взрослых, независимо от ГВ и типа питания. Однако в первые 48 часов жизни все недоношенные дети имели низкие концентрации ФЭ.

Von Seebach и Неп отмечают полезный эффект раннего энтерального питания на экзокринную функцию поджелудочной железы, что подтверждается корреляцией между увеличением ФЭ и потреблением питательных веществ [37].

Полученные нами данные по уровню ФЭ у недоношенных детей продемонстрировали зависимость ее значений от ГВ. Вместе с тем обращает внимание быстрое нарастание эластазной активности у недоношенных, родившихся в сроке 28–32 недели, по сравнению с более низким ГВ (22–27 недель).

Наши данные близки к результатам, полученным Kogi и соавт. [24], которые измеряли уровень ФЭ у 77 недоношенных детей. Брали две пробы, первую — в первые 4 дня и вторую через 4–7 дней. По данным этих авторов, при сравнении уровней ФЭ во всех возрастных группах отмечалось повышение ее уровней в динамике, за исключением недоношенных, родившихся с ГВ ниже 28 недель.

Несколько иного мнения Nani Dharmasetiawan и соавт. [25], исследовавшие активность ФЭ в динамике. Ими установлено нарастание показателей эластазы с возрастом

в днях, и на 14-й день недоношенные дети (авторы не уточняют ГВ) имели показатели эластазы в фекалиях  $303,2 \pm 41,0$  мг/кг, а доношенные —  $312,8 \pm 48,0$  мг/кг ( $p > 0,05$ ). Примерно такие же данные получены Luigi Corvaglia и соавт. [19].

Исследования F. Campeotto и соавт. [13] обнаружили положительную корреляцию между потребляемыми калориями и уровнем эластазы в течение первой недели жизни у недоношенных детей. D.G. Burrin и соавт. [9] предлагают поддерживать стратегию «минимального энтерального питания» в качестве стратегии ускорения созревания функции ЖКТ.

Проведенные исследования показали взаимосвязь между непереносимостью питания и активностью лактазы у недоношенных новорожденных: большее потребление лактозы повышает риск к снижению толерантности питания, а вероятность ее возникновения обратно пропорциональна лактазной активности тонкой кишки [33]. Предполагается, что увеличение потребления лактозы может отрицательно влиять на увеличение веса [12].

В другом исследовании показана связь между мальабсорбцией лактозы у недоношенных новорожденных с развитием дисфункций кишечника. Так, исследования Kien [15] определило потенциальную роль мальабсорбции лактозы в развитии некротического энтероколита.

У некоторых детей мальабсорбция лактозы вызывает увеличение ферментативных продуктов (т. е. короткоцепочечных жирных кислот) и сдвига профиля короткоцепочечных жирных кислот (например, увеличение масляной кислоты), возникающих в результате бактериального метаболизма лактозы в толстой кишке [34]. Увеличение масляной кислоты было связано с гемоколитом и вздутием кишечника [34]. Было показано, что масляная кислота в высоких концентрациях токсична для слизистой оболочки толстой кишки [17]. Это было подтверждено и в экспериментальных исследованиях на модели некротизирующего энтероколита у животных, в которых показано, что появление поражений кишечника требует сочетания с низкой лактазной активностью [10].

Лактаза является единственным ферментом, ответственным за переваривание лактозы [29, 30]. Увеличение массы слизистой оболочки тонкого кишечника приводит к повышению активности фермента лактазы [31,32]. То есть прослеживается связь между снижени-

ем массы тела и снижением активности лактазы. В наших исследованиях мы не отметили связи между ЛН и тяжестью состояния недоношенных детей.

Следует отметить, что до настоящего времени существуют нерешенные вопросы относительно применения ферментов для коррекции поджелудочной недостаточности у недоношенных детей. Это касается оптимальной дозы, кратности введения и длительности ферментной терапии. Предполагается, что экзокринная недостаточность поджелудочной железы значительно компрометирует увеличение веса у младенцев, а попытки решить эту проблему с использованием заместительной терапии поджелудочной железы не были успешными. В будущем понадобятся исследования, касающиеся заместительной терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы [8].

## Выводы

Таким образом, нарушение полостного пищеварения, которое оценивалось нами по уровню ФЭ, более свойственно всем недоношенным детям с низким ГВ, их значения были примерно в два раза ниже, чем в контрольной группе. Полученные данные показывают, что у недоношенных с ГВ 22–27 недель к двухнедельному возрасту установлена панкреатическая недостаточность легкой степени, у недоношенных детей с ГВ 28–32 недели показатели ФЭ были ниже, чем у доношенных детей, но разница была статистически незначима.

Лактазная недостаточность зафиксирована у 46,3% недоношенных детей до 32 недель, клинические проявления заболевания были неспецифичны и характеризовались разжижением стула.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева ИА, Бомбардинова ЕП, Тарзян ЭО. (2012). Дисфункции пищеварения у недоношенных детей. Вопросы современной педиатрии. 11 (6):75–79.
2. Беляева ИА, Турти ТВ, Митиш МД, Зимина ЕП, Ртищева МС, Тарзян ЭО. (2014). Профилактические аспекты вскармливания недоношенных детей грудным молоком. Педиатрическая фармакология. 11; 2: 13–18.
3. Диагностика и комплексная реабилитация перинатальной патологии новорожденных детей. Под. ред. проф. ГВ Яцык (2012). Москва: Педиатр.
4. Добрянский Д, Новикова О, Борисюк О, Дубровна Ю, Салабай З. (2016). Клиническая эффективность смеси с гидролизированным белком в профилактике сниженной толерантности к энтеральному питанию у недоношенных новорожденных с очень низкой массой. Перинатология и Педиатрия. 1(65). doi: <https://doi.org/10.15574/PP.2016.65.88>
5. Захарова ИН, Сугян НГ. (2007). Кишечные младенческие колики и их коррекция. Педиатрия. 2: 87–90.
6. Качурина ДР, Саулебекова ЛО, Алмагамбетова АН. (2008). Особенности психоэмоционального развития и психо-соматических дисфункций у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 51;2:41–43.
7. Протокол «Энтеральное вскармливание недоношенных». Клинические рекомендации. (2015). Москва.
8. Рылова НВ. (2018). Панкреатическая эластаза в диагностике функциональных и структурных изменений поджелудочной железы у детей. Практическая медицина. 2 (113): 66–69.
9. Burrin DG, Stoll B, Jiang R et al. (2000). Minimal enteral nutrient requirements for intestinal growth in neonatal piglets: how much is enough? Am J Clin Nutr. 71:1603–10.
10. Butel MJ, Waligora-Dupriet AJ, Szyllit O. (2002). Oligofructose and experimental model of neonatal necrotizing enterocolitis. Br J Nutr. 87 (suppl):213–9.
11. Durie PR, Hamilton JR et al eds. (1996). Pediatric gastrointestinal disease. Philadelphia: Mosby:143–61.
12. Erasmus HD, Ludwig-Auser HM, Paterson PG, Sun D, Sankaran K. (2002). Enhanced weight gain in preterm infants receiving lactase-treated feeds: a randomized, double-blind, controlled trial. J Pediatr. 141:532–7.
13. Campeotto F, Kapel N, Kalach N, Raz H. (2002). Low levels of pancreatic elastase 1 in stools of preterm Infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 86: F198-F199.
14. Heyman MB. (2006). Lactose intolerance in infants, children and adolescents. Pediatrics. 118:1279–1286.
15. Kien CL. (1990). Colonic fermentation of carbohydrate in the premature infant: possible relevance to necrotizing enterocolitis. J Pediatr. 117: 52–8.
16. Kolack S, Puntis JWL, Lloyd DR et al. (1990). Ontogeny of pancreatic exocrine function. Arch Dis Child. 65:178–81.
17. Kruh J. (1982). Effects of sodium butyrate, a new pharmacological agent, on cells in culture. Mol Cell Biochem. 42:656–82.
18. Lebenthal E, Lee PC. (1980). Development of functional response in human exocrine pancreas. Pediatrics. 66:556–60.
19. Luigi Corvaglia, Vittoria Paoletti, Barbara Battistini, Patrizia Simoni, Giacomo Faldella. (2008). Lack of Correlation Between Fecal Elastase-1 Levels and Fecal Nitrogen Excretion in Preterm Infants. JPGN. 47:517–521.
20. McClean P, Weaver LT. (1993). Ontogeny of human pancreatic exocrine function. Arch Dis Child. 68:62–5.
21. Murray RD, Boutton TW, Klein PD. (1990). Comparative absorption of [<sup>13</sup>C] glucose and [<sup>13</sup>C] lactose by premature infants. Am J Clin Nutr. 51 (1):59–66.
22. Mustafa Tahtaci, Huseyin Koseoglu, Murat Alisik, Oyku Tayfur Yurekli, Gozde Tahtaci, Ozcan Erel, Osman Ersoy. (2018). Association of Low Fecal Elastase-1 and Non-Ulcer Dyspepsia. J Clin Med. 7 (6) :155. <https://doi.org/10.3390/jcm7060155>
23. Kori M, Maayan-Metzger A, Shamir R, Sirota L, Dinari G. (2003). Faecal elastase 1 levels in premature and full term infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 88: F106-F108.
24. Nani Dharmasetiawani, Agus Firmansyah (2003). Elastase-1 concentration in feces of term and preterm infants aged 0–4 months. Med J Indones. 12: 69–72.
25. Nino DF, Sodhi CP, Hackam DJ. (2016). Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. Nat Rev Gastroenterol

- Hepatol.13(10):590–600. Epub 2016/08/18. doi 10.1038/nrgastro.2016.119.
26. Nissler K1, Von Katte I, Huebner A, Henker J (2001, Jul). Pancreatic elastase 1 in feces of preterm infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr.33(1):28–31.
  27. Pezzilli R et al. (2005). The ELISA fecal elastase-1 polyclonal assay reacts with different antigens than those of the monoclonal assay. Pancreas. 31(2): 200–1.
  28. Maarten R Struyvenberg, Camilia R Martin, Steven D. Freedman. (2017). Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency — Breaking the myths. BMC Medicine. 15:29.
  29. Ralf G Heine, Fawaz Al Refaee, Prashant Bachina, Julie C De Leon, Lanlan Geng, Sitang Gong, Jose Armando Madrazo, Jarungchit Ngamphaiboon, Christina Ong, Jossie M Rogacion Heine et al. (2017). Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children — common misconceptions revisited. World Allergy Organization Journal. 10:41 doi 10.1186/s40413-017-0173-0
  30. Robert J Shulman, William W Wong, E O'Brian Smith. (2005). Influence of changes in lactase activity and small-intestinal mucosal growth on lactose digestion and absorption in preterm infants. Am J Clin Nutr. 81:472–9.
  31. Sanderson IR. (1999). The physicochemical environment of the neonatal intestine. Am J Clin Nutr. 69 (5):1028–1034.
  32. Sangild PT, Sjoström H, Norin O et al. (1995). The prenatal development and glucocorticoid control of brush-border hydrolases in the pig small intestine. Pediatr. Res. 37 (2): 207–212.
  33. Shulman RJ, Schanler RJ, Lau C, Heitkemper M, Ou C-N, Smith EO. (1998). Early feeding, feeding tolerance, and lactase activity in preterm infants. J Pediatr.133:645–9.
  34. Szyliet O, Maurage C, Gasqui P et al. (1998). Fecal short-chain fatty acids predict digestive disorders in premature infants. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 22:136–41.
  35. Vanga RR, Tansel A, Sidiq S, El-Serag HB, Othman MO. (2018, Aug). Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol.16(8):1220–1228. doi 10.1016/j.cgh.2018.01.027. Epub 2018 Jan 31
  36. Von Seebach I, Henker J. (1997). Pancreatic elastase 1 in faeces of preterm and term born infants up to 12 months without insufficiency of exocrine pancreatic function. Abstract from the 21st European Cystic Fibrosis Conference (EW6CF), Davos (Switzerland). June 1–6.
  37. Wali PD et al. (2012). Comparison of fecal elastase-1 and pancreatic function testing in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 54(2):277–80.
  38. Werlin SL. Development of the exocrine pancreas. In: Walker AW, Durie PR, Hamilton JR, et al, eds. Pediatric gastrointestinal disease. Philadelphia: Mosby, 1996:143–61.
  39. Zoppi G, Andereotti G, Pajno-Ferrara F, et al. Exocrine pancreas function in premature and full term infants. Pediatr Res 1972. 6:880–6.

## Сведения об авторах:

**Хасанова Саида Сабировна** — к.мед.н., зам. директора Республиканского перинатального центра РУз. Адрес: г. Ташкент, Юнус-Абадский район, ул. Боги-Шамол, 223а; тел +998712602871.

**Камилова Алтиной Турсуновна** — д.мед.н., проф., руководитель отдела гастроэнтерологии и нутрициологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии. Адрес: г. Ташкент, ул. Чимбай 2, проезд Талант,3.

Статья поступила в редакцию 11.08.2018 г., принята к печати 03.12.2018 г.



### Main topics:

- Lung ultrasound in paediatrics and neonatology
- Point-of care ultrasound in NICU and PICU care

**Abstract Submission Deadline:**  
**January 15, 2019**

5 good reasons to attend this congress

- Learn the latest achievements and discoveries in line with ultrasound
- Learn how lung ultrasound is changing NICU and PICU care
- Present your scientific work and experience in lung ultrasound for critically ill patients
- Discover how you can learn and improve your lung ultrasound skill with appropriate courses
- Meet the world's renowned critical care in lung ultrasound

**More information:** <https://www.mcascientificevents.eu/firstlaunch>