

На правах рукописи

**Якупова Гульнара Миннехазиповна**

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО  
ТРАКТА У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА**

14.01.08 – педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Москва – 2016

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

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Александр Альбертович Нижевич**

**Официальные оппоненты:**

**Светлана Ильинична Эрдес**, доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней;

**Анатолий Ильич Хавкин**, доктор медицинских наук, профессор, Обособленное структурное подразделение – Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель отделения гастроэнтерологии.

**Ведущая организация.** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 15 апреля 2016 года в \_\_\_\_\_ на заседании диссертационного совета Д 212.203.35 при Российском университете дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10, корп. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) Российского университета дружбы народов по адресу: 117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Диссертация и автореферат размещены на сайте [www.dissovet.rudn.ru](http://www.dissovet.rudn.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук, доцент

Л.В. Пушко

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** В последнее десятилетие частота сахарного диабета 1 типа (СД1) у детей и взрослых неуклонно растет во всем мире (Майоров А.Ю. и др., 2011; Ширяева Л.В. и др., 2011). СД1 представляет собой аутоиммунное заболевание с полисистемным поражением организма (патология почек, сосудистого русла, органа зрения и т. д). Если патология сердца, почек, органа зрения, а также сосудистые поражения у детей с СД1 достаточно детально изучены, то патология пищеварительного тракта, в частности желудка, изучена крайне недостаточно. В литературе опубликованы единичные исследования, посвященные поражению желудка у детей с СД1 (Kakleas K. et al., 2004). Все чаще в детском возрасте диагностируется аутоиммунный хронический гастрит (АХГ), патогенетически тесно связанный с аутоиммунным поражением желез внутренней секреции (Johansson B.V. et al., 2011). Недавними исследованиями было показано, что причиной аутоиммунного гастрита у детей, сопровождающегося появлением антител к железам внутренней секреции является инфекция *H.pylori* (Hershko C., 2009). Поэтому на сегодняшний день вопрос о генезе аутоиммунного поражения желудка у детей остается открытым. Роль *H.pylori* в данном процессе до сих пор окончательно не ясна (Ojetti V. et al., 2010).

Одним из тяжелых осложнений СД1 является экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ), обусловленная дефицитом инсулина и дисбалансом гормонов, контролирующих панкреатическую секрецию, развитием атрофических процессов в поджелудочной железе, микроангиопатией и метаболическими расстройствами (кетацидоз, гипергликемия) (Andren-Sandberg A. et al., 2008; Koch K.L., 2005). Частота развития данного осложнения в детском возрасте не изучена. По предварительным данным она колеблется от 4,2 до 35% (Laass M.W. et al., 2004; Sierra C. et al., 2004). «Золотым стандартом» диагностики ЭНПЖ в детском возрасте является определение уровня панкреатической эластазы-1 (ПЭ-1) в кале (Бельмер С.В. и др., 2009), однако эти данные единичны.

**Цель исследования.** Совершенствование диагностики патологии верхних отделов пищеварительного тракта и экзокринной панкреатической недостаточности на основе изучения клинико-лабораторных и морфофункциональных исследований у детей с сахарным диабетом 1 типа.

### **Задачи исследования:**

1. Определить частоту, структуру и этиологию патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей с сахарным диабетом 1 типа.
2. Установить особенности течения хронической гастродуоденальной патологии у детей с сахарным диабетом 1 типа.

3. Оценить секреторную и моторную функции желудка у детей с сахарным диабетом 1 типа.

4. Определить частоту экзокринной панкреатической недостаточности у детей с патологией верхних отделов пищеварительного тракта при сахарном диабете 1 типа.

5. Разработать алгоритм диагностики заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей с сахарным диабетом 1 типа.

**Научная новизна.** Определена частота патологий верхних отделов пищеварительного тракта у детей с сахарным диабетом 1 типа, среди которой наиболее часто встречаются антральный, фундальный гастрит (соответственно 80,5 и 62%) и дуоденит (68,5%).

Впервые показано, что в структуре гастритов у детей с сахарным диабетом 1 типа по сравнению с детьми без сахарного диабета удельный вес рефлюкс-гастрита в 5 раз больше, а *H.pylori*-ассоциированного гастрита в 2 раза меньше. В 10,1% случаев у детей с сахарным диабетом 1 типа выявляется целиакия, а при длительности заболевания более 5 лет у 10,1% пациентов – аутоиммунный гастрит.

Установлены особенности течения гастрита при сахарном диабете 1 типа, характеризующиеся формированием атрофии, фиброза и сосудистых изменений (гиалиноз, вазодилатация) при длительности заболевания более 5 лет. С увеличением продолжительности сахарного диабета 1 типа снижаются частота гиперацидных состояний и моторная функция желудка.

У 20,3% детей с СД1 наблюдается экзокринная панкреатическая недостаточность.

**Практическая значимость работы.** Обоснована необходимость гистологического исследования слизистой оболочки желудка у всех пациентов с сахарным диабетом 1 типа, имеющих симптомы поражения верхних отделов пищеварительного тракта, сонографии желудка с оценкой моторной функции, а при длительности заболевания более 5 лет – определения антител к париетальным клеткам и маркеров экзокринной панкреатической недостаточности.

Разработан алгоритм диагностики патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей с сахарным диабетом 1 типа, который может использоваться на этапе специализированной медицинской помощи.

**Внедрение результатов исследования в практику здравоохранения.** Результаты проведенного исследования внедрены в работу ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» и ГБУЗ «Детская поликлиника № 3» г. Уфы. Материалы работы включены в программу практических занятий и лекционного

курса по дисциплине «детские болезни» для обучения студентов педиатрического факультета, интернов, клинических ординаторов на кафедре госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. В структуре заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта среди детей с сахарным диабетом 1 типа преобладают антральный и фундальный гастриты, дуоденит, рефлюкс-гастрит, тогда как Н.рyлогi-ассоциированный гастрит встречался в 2 раза реже. При длительности заболевания более 5 лет выявляются аутоиммунный гастрит, а также атрофические изменения, фиброз стромы, пролиферация фиброцитов, гиперплазия желез, гиалиноз сосудов, вазодилатация в слизистой оболочке антрального отдела желудка.

2. При увеличении длительности сахарного диабета 1 типа снижаются частота гиперацидных состояний и моторная функция желудка.

3. У детей с сахарным диабетом 1 типа наряду с гастродуоденитами с высокой частотой встречаются экзокринная панкреатическая недостаточность, лямблиоз, целиакия.

4. Разработанный алгоритм диагностики позволяет определить последовательность и показания для использования различных диагностических методов, усовершенствовать диагностику верхних отделов пищеварительного тракта у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от длительности заболевания.

**Личный вклад автора.** Данное исследование осуществлялось автором лично на всех этапах работы, включая планирование, обзор современной иностранной и отечественной литературы, проведение клинического обследования пациентов, анализ результатов дополнительных методов исследования.

Диссертанту принадлежат:

- идея, разработка дизайна исследования, клиническое обследование пациентов, интерпретация полученных данных;
- разработка алгоритма диагностики патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей с СД1 на этапе специализированной помощи;
- лично проведены статистическая обработка и анализ полученных данных, которые изложены в публикациях в виде докладов на научных конференциях и представлены в данной диссертации.

**Апробация работы.** Материалы исследования и основные положения диссертации были представлены и обсуждены на XIX, XX, XXI, XXII конгрессах детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы детской гастроэнтерологии»; X Российской конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (2013); Европейском конгрессе

педиатров-эндокринологов ESPE (Лейпциг, 2012); конгрессе международного общества по изучению диабета у детей и подростков ISPAD (Лондон, 2013); заседании общества педиатров Республики Башкортостан. Апробация диссертации состоялась на заседании проблемной комиссии «Возрастные особенности детского организма в норме и при патологии» ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России и получила положительную оценку (протокол № 22 от 25.05.2015).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 15 работ, из них 7 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 164 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 18 таблицами, 17 рисунками. Список литературы включает всего 337 источников, из них – 184 отечественных работ, 153 зарубежных источников.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы диссертационного исследования.** Нами проведены клинические наблюдения и специальные исследования 139 детей, находившихся на стационарном лечении в эндокринологическом и гастроэнтерологическом отделениях ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» (г. Уфа) (главный врач – к.м.н., засл. врач РФ Р.З. Ахметшин). Все пациенты были обследованы за период с 8.01.2009 по 30.12.2014 г. В основную группу больных входило 108 пациентов с СД1 (61 девочка и 47 мальчиков) в возрасте от 5 до 17 лет (средний возраст  $13,1 \pm 1,9$  года). В зависимости от длительности заболевания дети с СД1 были разделены на 2 подгруппы: I подгруппа – 57 детей с длительностью заболевания СД1 до 5 лет; II подгруппа – 51 ребенок с длительностью заболевания СД1 более 5 лет. Группу сравнения составил 31 ребенок с хронической гастродуоденальной патологией (ХГ, ХГД, ХД), из них 19 девочек и 12 мальчиков в возрасте от 5 до 17 лет (средний возраст –  $12,7 \pm 1,4$  года), не страдающих СД1.

Исследование было одобрено Экспертным советом по биомедицинской этике по клиническим дисциплинам ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России и проводилось после получения информированного согласия родителей и/или самих пациентов.

Диагноз СД1 устанавливался в соответствии с критериями ВОЗ. При поступлении пациентов в стационар регистрировались степень компенсации СД1,

а также наличие осложнений. Для оценки степени тяжести СД1 были приняты во внимание показатели гликемии в капиллярной крови натощак, после еды и перед сном, а также уровень гликированного гемоглобина. Фазы компенсации были верифицированы в соответствии с рекомендациями Российского консенсуса (2010).

Все пациенты с СД1 постоянно получали интенсифицированную инсулинотерапию, включающую введение ультракороткого аналога инсулина перед едой (инсулин аспарт или инсулин лизпро) и длительно действующего аналога инсулина (инсулин гларгин или инсулин детемир). Средняя суточная доза инсулина составила  $0,82 \pm 0,12$  ЕД/кг.

Диагностика осложнений СД1 у пациентов 1 группы проводилась врачом детским эндокринологом ГБУЗ РДКБ в соответствии со «Стандартом специализированной медицинской помощи детям при инсулинзависимом сахарном диабете». Уровень гликированного гемоглобина HbA1c измерялся на анализаторе Glycomat DS5 производства Drew Scientific LTD, США.

Всем пациентам, поступившим на стационарное лечение, проведено полное клиническое обследование, включающее изучение жалоб больного, анамнез заболевания, а также данных объективного клинического исследования.

Эндоскопическое исследование ВОПТ было осуществлено эзофагогастродуоденоскопом «Ехера GIF-Q 180» (Olympus, Токио, Япония). Фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) проводилась в условиях местной анестезии с использованием 10% спрей-раствора лидокаина. Оценка визуальных эндоскопических признаков воспалительных изменений СО в пищеводе базировалась на Лос-Анджелесской визуальной шкале. Эндоскопическая картина ХГ и ХГД была верифицирована в соответствии с критериями Хьюстонской классификации (1994) и классификации ХГ, принятой 19–22 февраля 2001 г. в г. Москве на IX съезде педиатров РФ «Детское здравоохранение России: стратегия развития». Оценка эндоскопических проявлений дуодено-гастрального рефлюкса (ДГР) проводилась в соответствии с классификацией В.С. Приходько и соавт. (1990). Для проведения [трансэндоскопической рН-метрии](#) использовались ацидогастрометр АГМ-01 и комплект рН-зондов Г1-Д-Э с наружным диаметром 1,8 мм.

Биопсийный материал забирался из СОЖ и СОДК у всех пациентов с наличием признаков их воспаления. В желудке биопсийный материал был получен из тела желудка – 2 фрагмента, антрального отдела – 2 фрагмента, из дна желудка – 1 фрагмент, в двенадцатиперстной кишке – 2 фрагмента, из луковицы и дистальных отделов ближе к связке Трейтца. Полученный в ходе ФЭГДС материал СОЖ и СОДК направлялся на гистологическое исследование, и 1 биоптат антрального отдела желудка использовался для эндоскопической диаг-

ностики *H.pylori*. Гистологические исследования проведены в лаборатории патоморфологии ГБУЗ РДКБ (г. Уфа) (зав. отделением – А.Г. Арзамасцев) и ГБУЗ РОД (г. Уфа) (зав. отделением к.м.н. Ш.М. Хуснутдинов). Эндоскопическая диагностика *H.pylori* проводилась с использованием уреазного теста «Хелпил» (ООО АМА, г. Санкт-Петербург). Оценка морфологических изменений в СОЖ проводилась с учетом визуально-аналоговой шкалы «Модифицированная Сиднейская система» (Хьюстон, 1994), а оценка хронического дуоденита – в соответствии с рекомендациями И.В. Маева и А.А. Самсонова (2005) с выделением 3 степеней тяжести по R. Whitehead. При подозрении на развитие у больного целиакии использовалась классификация M. Marsh.

Для выявления рефлюкс-гастрита использовалась «рефлюкс-шкала», разработанная группой патологов под руководством M.Dixon et al. (1993). При наличии 11 баллов и выше (до 15 баллов) у пациента морфологически диагностировался рефлюкс-гастрит.

Для оценки секреторной функции клеток СОЖ определялась концентрация гастрин-17 и пепсиногена I в сыворотке крови пациентов методом иммуноферментного анализа («Biohit», Хельсинки, Финляндия). Для определения уровня антител к париетальным клеткам СОЖ методом иммунофлуоресценции в изучаемой нами группе пациентов были использованы наборы «Euroimmune medizinische Labordiagnostika AG» (Lübeck, Германия).

Определение IgA и IgG к глиадину и трансглутаминазе проводилось иммуноферментным методом с использованием наборов «IgA-глиадин-ИФА-Бест», «IgG-глиадин-ИФА-Бест», «IgA-трансглутаминаза-ИФА-Бест», «IgG-трансглутаминаза-ИФА-Бест» «Вектор-Бест» (Новосибирск). Для диагностики экзокринной панкреатической недостаточности определялись уровень панкреатической эластазы-1 в кале методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов «Bioserv diagnostics», (Rostock, Германия) и суточное содержание жира в стуле (стеатокрит-тест).

С целью выявления инфицирования *H.pylori* использовался экспресс-тест для качественного одноэтапного выявления антигена *H.pylori* в фекалиях (*H.pylori*-test), (HpSA) (Novamed Ltd, Иерусалим, Израиль).

Для комплексной оценки секреторной функции СОЖ наряду с [трансэндо-скопической экспресс рН-метрией](#) проводилось определение уровня пепсиногена I в сыворотке крови.

Для верификации дуодено-гастрального рефлюкса использовалось определение концентрации билирубина в желудочном содержимом с помощью тес-



та прямой спектрофотометрии. В сыворотке крови определялись концентрации липазы и амилазы кинетическим колориметрическим методом на автоматическом анализаторе «Olympus» (Beckman Coulter Inc., Brea, CA 92821, США).

Моторно-эвакуаторная функция (МЭФ) желудка определялась с помощью ультразвуковой сонографии с использованием аппарата MyLab 70 фирмы Esaote (Италия) с конвексным датчиком частотой 2–5 МГц модифицированным методом J. Hlebowicz et al. (2007). Вычислялся показатель опорожнения желудка GER (gastric emptying rate):  $GER = [1 - (\text{зона антрума через 90 минут и зона антрума через 15 минут})] \times 100$ , величина зоны антрума выражалась в мм<sup>2</sup>.

Для диагностики ГЭРБ проводилось [суточное рН-мониторирование пищевода \(24-часовая рН-метрия\)](#) с использованием компьютерной системы «Гастроскан-24» и комплекта трансназальных рН-метрических зондов ГЗ-ДЗ-24 с 3 электродами диаметром 2,1 мм (НПО «Исток», г. Фрязино).

Копрологическое исследование, включающее диагностику простейших, проводилось трехкратно через день с использованием метода формалин – эфирного обогащения.

Статистическая обработка полученных результатов. Статистическая обработка результатов проводилась в операционной среде Windows XP с использованием статистической программы "Statistica 6.0". Если показатель имел нормальное распределение, то применялись методы параметрической статистики (средняя арифметическая и ее стандартная ошибка, критерий Стьюдента). Для показателей, не имеющих нормального распределения, вычислялась медиана и квартильный размах. Достоверность различий количественных показателей оценивалась по критерию Манна-Уитни, а относительных показателей по  $\chi^2$ -критерию Пирсона, точному тесту Фишера. Корреляционный анализ включал определение коэффициента линейной корреляции и коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Характер распределения количественных признаков оценивался по критерию Колмогорова-Смирнова.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя продолжительность СД1 у детей в исследуемой группе (n=108) равна 5,26±0,35 года, среди детей I подгруппы со стажем заболевания до 5 лет (n=27) – 2,33±0,21 года, среди детей II подгруппы (n=51) со стажем заболевания более 5 лет – 8,53±0,28 года.

Из хронических осложнений СД1 у детей отмечены: хайропатия – 17 (15,7%) детей, нефропатия – 11 (10,1%) детей, непролиферативная ретинопатия – 18 (16,6%) детей, неполная катаракта – 10 (9,2%) детей, полинейропатия –

11 (10,1%) детей. Практически все осложнения отмечены среди детей II подгруппы со стажем заболевания более 5 лет.

Жалобы диспепсического характера отмечены у 85 (78,7%) пациентов с СД1. Сопоставление данных из I и II подгрупп показывает, что снижение массы тела чаще отмечалось у детей II подгруппы по мере увеличения продолжительности анамнеза СД1 ( $p=0,006$ ). Среди пациентов II подгруппы чаще встречались абдоминальные боли, причем как острые ( $p=0,028$ ), так и тупые ( $p=0,02$ ), чаще локализованные в эпигастрии ( $p<0,001$ ) и правом подреберье ( $p<0,001$ ). Чаще у детей II подгруппы встречались боли, характерные для мойнигамовского ритма, ранние боли и боли постпрандиального характера. Более выражены во II подгруппе детей были и все признаки диспепсического симптомокомплекса, а также изжога и метеоризм. Значительно чаще по мере продолжительности СД1 встречался и симптом горечи во рту, свидетельствующий о развитии ДГР ( $p<0,001$ ).

При сопоставлении эндоскопической картины у пациентов с СД1 и в группе сравнения можно отметить, что эндоскопические признаки катарального эзофагита встречались чаще у детей в группе сравнения, чем у детей со стажем заболевания до 5 лет ( $p=0,023$ ). Лимфонодулярная гиперплазия СОЖ также чаще встречалась среди пациентов группы сравнения, чем у детей с СД1 ( $p=0,022$ ), равно как и хронические эрозии СОЖ ( $p<0,001$ ). В то же время эритема СОДК чаще встречалась среди детей с СД1 ( $p=0,006$ ), в т. ч. при большей длительности анамнеза СД1 (II подгруппа) ( $p=0,017$ ). Нодулярная гиперплазия СОДК была отмечена с большей частотой в группе сравнения ( $p<0,001$ ). Наряду с этим признаки ДГР значительно чаще встречались у детей с СД1 при наличии длительного анамнеза болезни (II подгруппа), что свидетельствует о большей глубине моторных нарушений гастродуоденальной зоны в сопоставлении с группой сравнения.

Характер кислотообразования в желудке пациентов был определен с помощью трансэндоскопической экспресс рН-метрии. У пациентов с СД1 I подгруппы в зоне активного кислотообразования гиперацидное состояние было зарегистрировано у 25 (43,8%) детей, нормоацидное состояние – у 31 (54,4%) ребенка и гипоацидное – у 1 (1,8%) пациента. Во II подгруппе с СД1 гиперацидное состояние наблюдалось у 9 (17,6%) детей. При сравнении показателей детей I подгруппы с детьми II подгруппы нормоацидное состояние встречалось значительно чаще у последних ( $p=0,014$ ) и было отмечено у 39 (76,4%) пациентов. Гипоацидное состояние среди пациентов II подгруппы также встречалось чаще, чем у пациентов I подгруппы, и было зарегистрировано у 3 (5,8%) пациентов.

При проведении морфологического анализа биопсийного материала было установлено, что признаки хронического воспаления в зоне антрального отдела выявлены у 87 (80,5%) пациентов с СД1 независимо от стажа болезни. При сравнении встречаемости морфологических признаков хронического антрального гастрита у детей с СД1 в зависимости от стажа болезни следует отметить, что среди пациентов I подгруппы признаки ХГ в антруме имели 46 (80,7%) детей, а во II подгруппе – 41 (80,4%) ребенок. Признаки хронического воспаления СО тела желудка были отмечены при изучении гистологического материала у 65 детей с СД1 (62% от общего числа пациентов с СД1 независимо от стажа болезни). У пациентов группы сравнения ХГ тела желудка (фундальный отдел) был обнаружен у 3 (9,7%) детей, что позволяет говорить о достоверном различии в частоте фундального ХГ у пациентов с СД1 и детей группы сравнения ( $p < 0,001$ ). Среди пациентов I подгруппы ХГ в фундальном отделе желудка встречался реже, чем у пациентов II подгруппы (24/57 (42,1%) против 43/51 (84,3%),  $p < 0,001$ ). В 22 (38,5%) случаях в I подгруппе детей с СД1 отмечено сочетание морфологических признаков антрального и фундального гастритов (пангастрит). Во II подгруппе детей с СД1 комбинированная форма ХГ, сочетающая поражение антрального и фундального отделов желудка, отмечена у 37 (72,5%) детей, что значительно выше, чем у пациентов I подгруппы ( $p < 0,001$ ).

Длительное течение СД1 тесно связано с развитием атрофических изменений и в последующем с развитием фиброза стромы СОЖ и пролиферацией фибробластов, что также указывает на нарастание трофических расстройств пула клеток СОЖ по мере продолжительности основного заболевания. Этот факт подтверждается нарастанием тяжести расстройств микроциркуляторного русла по мере увеличения длительности «диабетического» анамнеза (вазодилатация, гиалиноз сосудов СОЖ).

У пациентов с продолжительностью СД1 свыше 5 лет развиваются более выраженные воспалительные изменения в СО фундального отдела желудка в сравнении с детьми с СД1 продолжительностью до 5 лет ( $p < 0,001$ ). В целом воспалительный процесс в СОЖ фундального отдела при наличии СД1 протекает тяжелее в сопоставлении с группой сравнения ( $p = 0,01$ ). Также у детей со стажем СД1 более 5 лет резко выражены признаки ангиопатии (гиалиноз сосудов и вазодилатация) в сопоставлении с группой сравнения ( $p < 0,003$ ).

Согласно полученным нами данным, воспалительные изменения СОДК выявлены у 74 (68,5%) пациентов с СД1 и у 21 (67,7%) – в группе сравнения. Тяжелые формы дуоденита среди детей с СД1 во II подгруппе встречались чаще, чем в группе сравнения ( $p < 0,001$ ), и у детей I подгруппы ( $p < 0,001$ ). У детей

II подгруппы в сопоставлении с пациентами I подгруппы чаще встречались пролиферация фиброцитов ( $p < 0,001$ ) и фиброз мышечной пластинки ( $p < 0,009$ ), а также углубление крипт ( $p < 0,001$ ), свидетельствующие о глубоких нарушениях трофики и метаболических процессов в СОДК при СД1.

В целом, подводя итог анализу морфологических изменений СОЖ и СОДК при СД1 у детей, следует подчеркнуть, что в большинстве случаев по мере увеличения продолжительности болезни нарастает и тяжесть морфологических проявлений ХГ и ХД, что указывает на различные механизмы формирования патологического процесса в СО ВОПТ при СД1 и заболеваниях, имеющих кислотно-пептическую природу.

При сравнении общего числа пациентов с *H. pylori* инфекцией у детей с СД1 с числом инфицированных в группе сравнения (40,7 и 74,2% соответственно) было показано, что среди детей, не страдающих СД1, *H. pylori* инфекция встречается чаще, чем у детей с СД1 ( $p = 0,009$ ). В то же время, более тяжелый морфологически вариант ХГ чаще был отмечен среди пациентов с *H. pylori* инфекцией, протекавшей на фоне СД1 ( $< 0,001$ ). Среди детей с СД1 чаще встречались фиброз стромы СОЖ ( $p = 0,024$ ) и лимфоидные фолликулы ( $p = 0,001$ ), свидетельствующие о давности процесса в СОЖ.

Важное место в числе осложнений СД1 занимают моторные нарушения функции желудка и двенадцатиперстной кишки. Нами было обследовано 42 ребенка с СД1 с клиникой моторных нарушений. По данным сонографии желудка его размеры в длину натощак у детей с СД1 и в группе сравнения достоверно не различались (медиана продольного размера АО составила 41 мм для группы сравнения и 28 мм – для детей с СД1,  $p = 0,134$ ). В то же время площадь АО натощак у детей с СД1 и детей группы сравнения различалась значительно (медиана для группы сравнения составила 483 мм<sup>2</sup>, а для пациентов с СД1 – 604,7 мм<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ). Спустя 15 минут после употребления жидкости площадь АО желудка у пациентов с СД1 возросла (медиана – 1182,2 мм<sup>2</sup>), а у пациентов в группе сравнения, принимавших эквивалентное количество жидкости, площадь увеличилась незначительно (медиана – 552,9 мм<sup>2</sup>) ( $p < 0,001$ ). Через 90 минут после употребления жидкости, площадь АО у детей с СД1 сократилась незначительно (медиана – 1024 мм<sup>2</sup>), в то время как в группе сравнения медиана составила 314 мм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ).

Медиана показателя GER также существенно различалась в основной группе и группе сравнения. У пациентов с СД1 медиана GER составила 13,2%, в то время как у детей группы сравнения медиана GER достигала величины 30,3% ( $p = 0,004$ ) (рисунок 1).

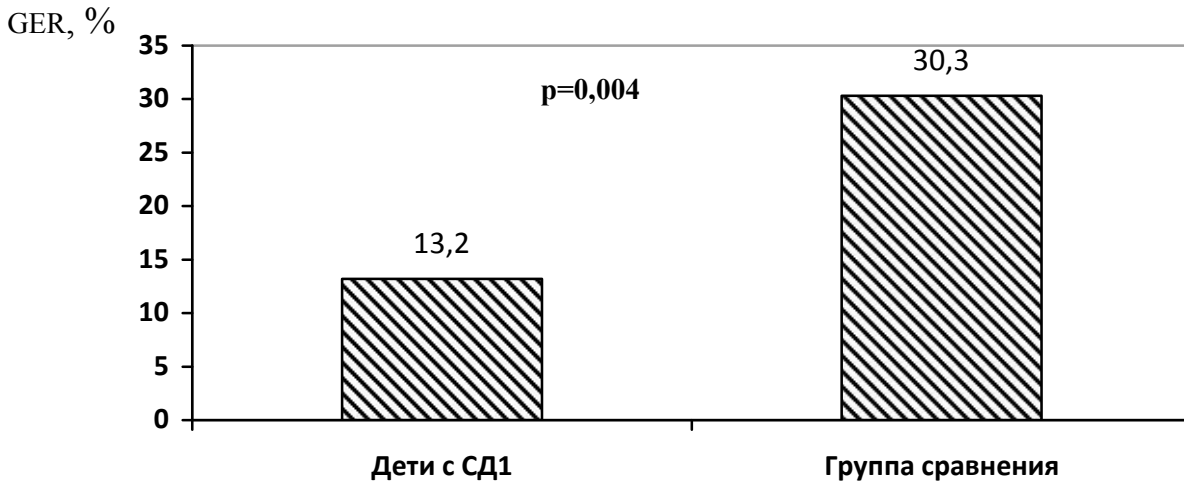


Рисунок 1 – Показатель GER (медиана) у детей с СД1 и в группе сравнения

Тест ранговой корреляции показал достоверную связь отрицательной динамики площади АО с наличием СД1 как через 15 минут ( $r=0,825$ ,  $p<0,001$ ), так и через 90 минут после принятия жидкости ( $r=0,736$ ,  $p<0,001$ ). Показатель GER также продемонстрировал высокую степень корреляционной зависимости с наличием СД1 ( $r=0,821$ ,  $p<0,003$ ). Нами была отмечена и высокая степень линейной корреляции между уровнем гликированного гемоглобина и показателя GER ( $r=0,707$ ,  $p<0,002$ ).

У 36 детей из числа пациентов с моторными нарушениями при ФЭГДС был обнаружен ДГР различной интенсивности. У каждого третьего пациента в исследуемой группе детей с СД1 был визуально обнаружен рефлюкс дуоденального содержимого. Интенсивность ДГР по классификации В.С. Приходько с соавт. (1990) представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Эндоскопические проявления ДГР у детей с СД1 и у детей группы сравнения

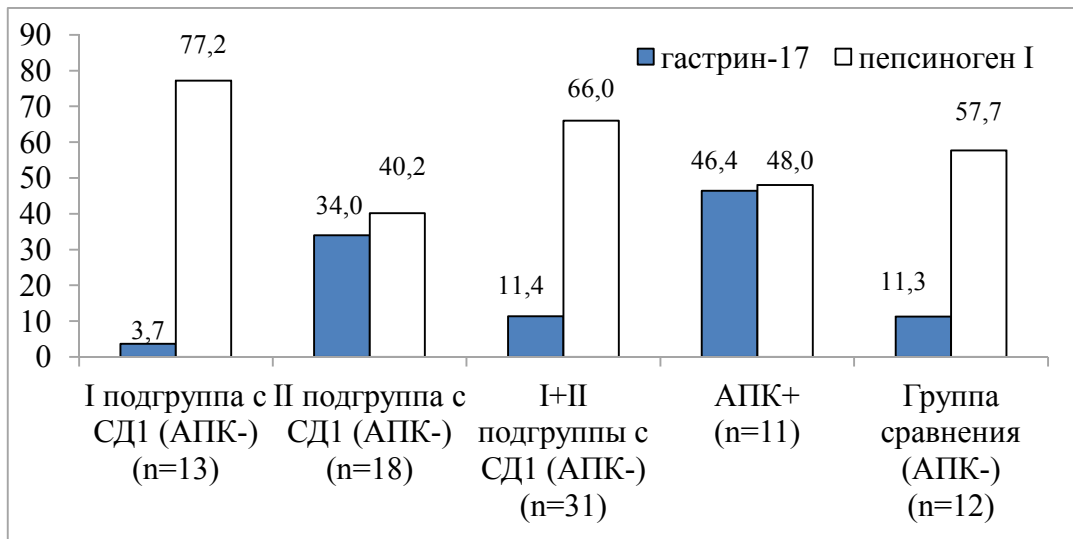
Степень тяжести ДГР	Дети с СД1 (n=36)		Дети группы сравнения (n=12)		p, точный тест Фишера
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
ДГР I степени	7	19,4	9	75,0	<0,001
ДГР II степени	12	33,3	3	25,0	0,429
ДГР III степени	11	30,5	0	–	0,038
ДГР IV степени	6	16,6	0	–	0,189

Из данных таблицы следует, что ДГР тяжелой степени чаще был зарегистрирован у детей с СД1.

Уровень билирубина в ЖС у детей с СД1 достигал в среднем  $7,3 \pm 2,1$  мкмоль/л (2,7 мкмоль/л – 11,7 мкмоль/л), в группе сравнения –  $3,91 \pm 0,11$  мкмоль/л (1,7 мкмоль/л – 8,3 мкмоль/л) ( $p < 0,001$ ). Была установлена корреляционная связь между уровнем HbA1c и уровнем билирубина в ЖС ( $r = 0,634$ ,  $p < 0,05$ ). Гистологически подтвержденный рефлюкс-гастрит был верифицирован у 19 (52,7%) детей из общего числа детей с ДГР на фоне СД1 и у 2 (16,7%) детей в группе сравнения ( $p = 0,032$ ).

Среди пациентов, страдающих СД1, антитела к париетальным клеткам (АПК) СОЖ были обнаружены у 11 из 108 (10,1%) детей с СД1, причем во всех случаях среди детей с длительностью заболевания более 5 лет. Среди детей группы сравнения АПК обнаружены не были.

С целью определения тяжести ХГ в присутствии АПК нами было проведено определение уровней гастрин-17 и пепсиногена I в сыворотке крови всех 11 АПК+ детей с СД1, у 12 H.pylori-позитивных пациентов из группы сравнения, а также у 13 детей H.pylori-позитивных детей из I подгруппы пациентов с СД1 и у 18 детей II подгруппы с НР+ХГ на фоне СД1, но в отсутствие АПК (рисунок 2).



Примечание. Нормативный показатель гастрин-17 (1–10 pmol/l) и пепсиногена I (30–165 ng/l).

Рисунок 2 – Показатели гастрин-17 и пепсиногена I (медиана) у детей с СД1 и в группе сравнения

При сравнении показателей базального уровня гастрин-17 у детей с АПК+ и детей с СД1 в I и II подгруппах (АПК-) было отмечено достоверное повышение уровня гастрин-17 у детей с АПК+ ( $p = 0,001$ ). В то же время различий между детьми группы сравнения и детьми I и II подгрупп (АПК-) отмечено не было ( $p = 0,967$ ). При сравнении показателей уровня базального гастрин-17 между I и II подгруппами детей с СД1 на фоне хеликобактерной инфекции также было продемонстрировано его нарастание по мере увеличения продолжи-

тельности СД1 ( $p < 0,001$ ) (рисунок 2). Показатели пепсиногена I были достоверно выше у детей II подгруппы с СД1 в сравнении с детьми I подгруппы ( $p = 0,01$ ), но в остальном не отличались от показателей группы сравнения и детей с АПК+ ( $p > 0,05$ ).

Всем пациентам был рассчитан коэффициент соотношения пепсиноген I/гастрин-17 для оценки тяжести поражения СОЖ.

Показатели коэффициента соотношения пепсиноген I/гастрин-17 среди вышеупомянутых групп детей представлены на рисунке 3.

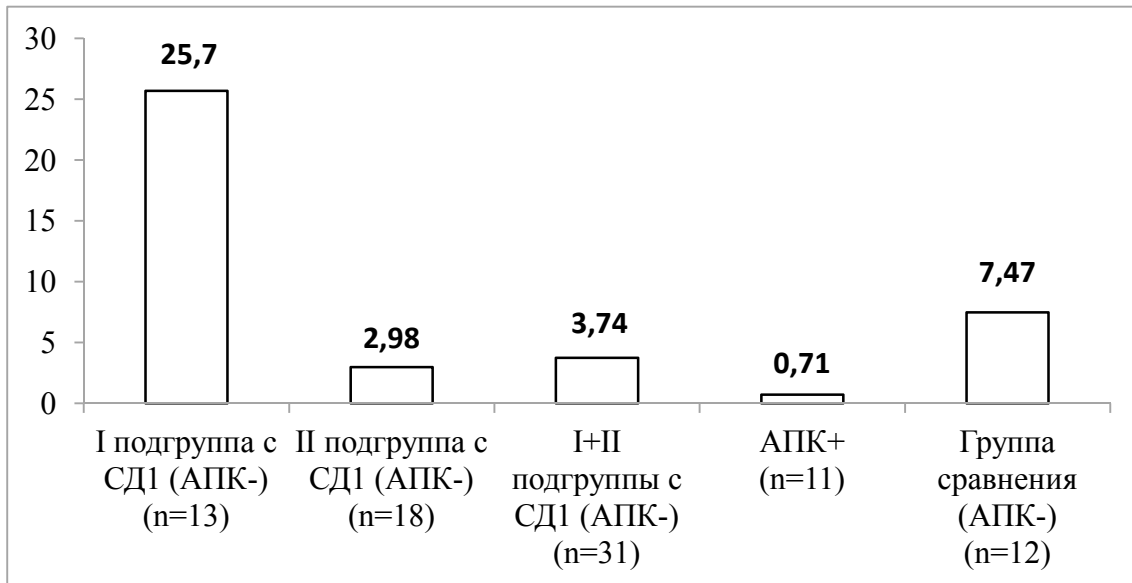


Рисунок 3 – Коэффициент соотношения пепсиноген I/гастрин-17 у детей с СД1 и детей группы сравнения

При определении коэффициента соотношения пепсиноген I/гастрин-17 дети с АПК+ продемонстрировали умеренное снижение уровня выработки пепсиногена I к растущему уровню гастрин-17 соотношения в сравнении с I подгруппой детей с СД1 ( $p < 0,001$ ), II подгруппой детей с СД1 ( $p < 0,05$ ), группой сравнения ( $p = 0,003$ ) и общей группой (I+II) детей с СД1 ( $p = 0,01$ ).

Сводные данные соотношения пепсиноген I/гастрин-17 у детей I и II групп с СД1 и *H.pylori* инфекцией не различались с детьми группы сравнения, не страдавшими СД1, но инфицированными *H.pylori*. Таким образом, при развитии в СОЖ аутоиммунного воспаления отмечается достоверный рост показателя уровня гастрин-17, который, как показывают наши данные, является ранним маркером развития аутоиммунного гастрита в СОЖ у детей с СД1.

При проведении гистологического исследования СОДК признаки целиакии были обнаружены у 11 (10,1%) детей от общего числа больных СД1. Среди детей с длительностью заболевания до 5 лет был выявлен 1 случай и 10 случаев среди пациентов с длительностью СД1 более 5 лет.

Инвазия лямблиями была обнаружена у 43 (39,8%) детей с жалобами диспепсического характера. Длительность заболевания варьировала от 5 до 13 лет (медиана 9,3 года). Среди детей с лямблиозом низкая степень инвазии была отмечена у 7 (16,3%) пациентов, средняя степень – у 21 (48,8%) ребенка, высокая степень инвазии – у 15 (34,9%) пациентов. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена показал наличие высокой корреляционной зависимости между степенью инвазии лямблиями с субоптимальным уровнем компенсации СД1 ( $r=0.754$ ,  $p=0,008$ ). Таким образом, среди пациентов с СД1 преобладали дети со средней и высокой степенями инвазии паразитами.

Исследование внешнесекреторной функции поджелудочной железы проведено у 76 детей в возрасте от 9 до 16 лет (средний возраст  $13,7 \pm 0,2$  года), в т. ч. 54 пациента с СД1 и 22 пациента с патологией ВОПТ без СД1. Экзокринная панкреатическая недостаточность (уровень ПЭ-1 в кале  $<200$  мкг/г кала) была диагностирована у 11 (20,3%) пациентов с СД1 и ни у одного из пациентов группы сравнения. Показатели ПЭ-1 в кале у детей при наличии экзокринной панкреатической недостаточности колебались в пределах 24,4–169,6 мкг/г (медиана 134,5 мкг/г). Все эти дети имели длительный анамнез основного заболевания (свыше 10 лет). У остальных детей с СД1 показатели ПЭ-1 в кале колебались в пределах 201,4–810,5 мкг/г (медиана 650,7 мкг/г). Различия между сравниваемыми группами были статистически значимы ( $p < 0,001$ ). При сопоставлении показателей между детьми основной группы и группы сравнения было отмечено, что у пациентов группы сравнения концентрация ПЭ-1 в кале была существенно выше, чем у пациентов с СД1 с наличием экзокринной недостаточности (min-max 264,5–803,5 мкг/г; медиана 406,1 мкг/г;  $p < 0,001$ ) (рисунок 4). Различия между детьми группы сравнения и пациентами с СД1 без признаков экзокринной недостаточности были не столь существенны ( $p = 0,029$ ).

Ни у одного из обследованных не было обнаружено признаков, подтверждающих наличие хронического панкреатита. Медиана суточной фекальной экскреции жира у пациентов с СД1 на фоне экзокринной недостаточности составила 11,3 г/сут. (min-max 7,8–13,2 г/сут.), что достоверно выше, чем у детей с СД1 без признаков экзокринной недостаточности (3,87 г/сут.; min-max 2,97–6,3 г/сут.) ( $p < 0,001$ ). При сравнении показателей суточной экскреции фекального жира у детей с СД1 с проявлениями экзокринной недостаточности с показателями детей группы сравнения (2,9 г/сут.; min-max 2,3–5,7 г/сут.) были установлены достоверные различия ( $p < 0,01$ ). При сравнении показателя суточной экскреции жира в фекалиях у детей с СД1 без признаков экзокринной недостаточности с этими же показателями у детей группы сравнения достоверных различий установлено не было ( $p > 0,05$ ) (рисунок 5).



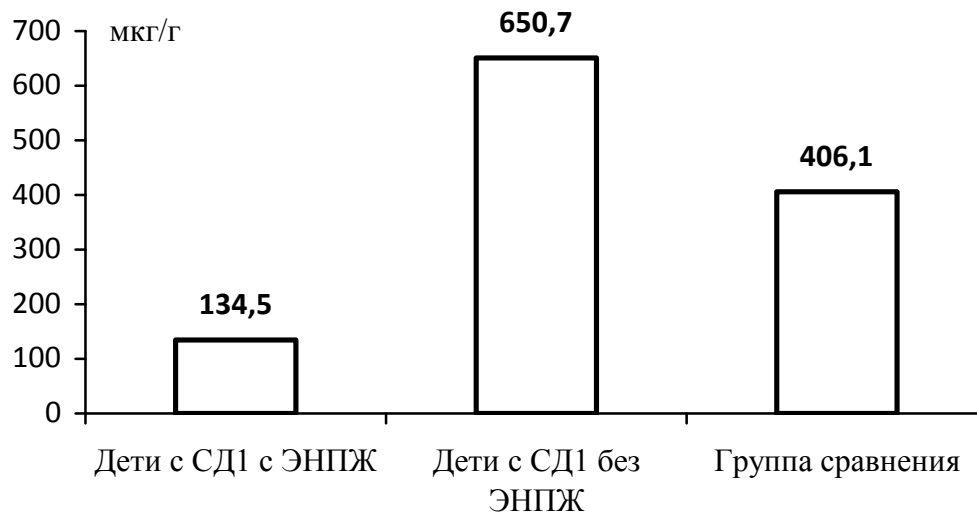


Рисунок 4 – Уровень панкреатической эластазы-1 в кале (медиана) у детей с СД1 и детей группы сравнения

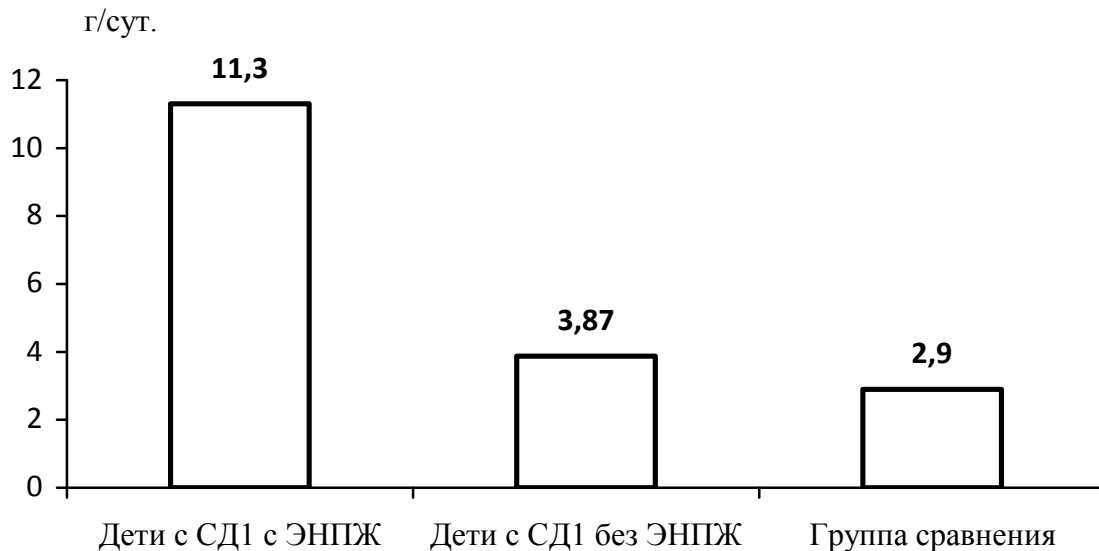


Рисунок 5 – Суточная фекальная экскреция жира (медиана) у детей с сахарным диабетом 1 типа и детей группы сравнения

Учитывая полученные данные, нами разработан алгоритм с указанием последовательности и объема диагностических процедур у детей с СД1 и сопутствующей патологией ВОПТ. В связи с высоким удельным весом рефлюкс-гастрита всем детям с эндоскопическими признаками гастрита целесообразно гистологическое исследование СОЖ. Независимо от длительности СД1 всем пациентам с гастроинтестинальными жалобами показано исследование моторной функции желудка и выявление целиакии. При длительности заболевания более 5 лет необходимо определение внешнесекреторной функции поджелудочной железы и антител к париетальным клеткам СОЖ.

### Алгоритм диагностики заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей с сахарным диабетом 1 типа



Примечание: НР – *H. pylori*; Б – билирубин; а/т к ТТГ – антитела к тканевой трансглутаминазе.

### Алгоритм диагностики заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей с сахарным диабетом 1 типа с длительностью заболевания более 5 лет



## Выводы

1. Среди детей с сахарным диабетом 1 типа частота антрального гастрита составила 80,5%, фундального гастрита 62%, дуоденита 68,5%. В структуре заболеваний ВОПТ у детей с сахарным диабетом 1 типа по сравнению с детьми без сахарного диабета 1 типа рефлюкс-гастрит встречается чаще (58,1 и 10,5% соответственно), а *H.pylori*-ассоциированный гастрит – реже (40,7 и 74,2% соответственно). Среди пациентов с длительностью сахарного диабета 1 типа более 5 лет в 10,1% случаев выявляется аутоиммунный гастрит.

2. У детей с сахарным диабетом 1 типа по сравнению с детьми без сахарного диабета 1 типа реже встречаются нодулярная гиперплазия слизистой оболочки желудка (16,7 и 35,5% соответственно) и двенадцатиперстной кишки (12,0 и 35,5% соответственно), хронические эрозии желудка (0,9 и 29% соответственно).

Среди пациентов с хроническим гастродуоденитом на фоне сахарного диабета 1 типа при длительности заболевания более 5 лет по сравнению с пациентами без сахарного диабета 1 типа чаще находили атрофию слизистой оболочки антрального отдела желудка умеренной степени выраженности (13,7%), умеренную степень обсемененности *H.pylori* (45,1%), фиброз стромы (25,5%), гиперплазию антральных желез (15,7%), гиалиноз сосудов (23,5%), вазодилатацию (31,4%) в слизистой оболочке антрального отдела желудка.

3. Гиперацидное состояние наблюдалось у 43,8% детей с длительностью сахарного диабета 1 типа менее 5 лет и у 17,6% с длительностью диабета более 5 лет. Отмечается отрицательная корреляционная связь между моторной функцией желудка, длительностью сахарного диабета 1 типа и уровнем гликированного гемоглобина.

4. Снижение уровня панкреатической эластазы-1 в кале, свидетельствующее о развитии экзокринной панкреатической недостаточности выявлено у 20,3%, лямблиоз – у 39,8%, целиакия – у 10,1% пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

5. Разработанный алгоритм диагностики позволяет определить последовательность и показания для использования различных диагностических методов и усовершенствовать диагностику верхних отделов пищеварительного тракта у детей с сахарным диабетом 1 типа.

## Практические рекомендации

1. При проведении ФЭГДС у детей с сахарным диабетом 1 типа с целью верификации этиологии гастрита необходимо гистологическое исследование

слизистой антрального и фундального отделов желудка и определение уровня билирубина в желудочном содержимом, а при длительности заболевания более 5 лет – антител к париетальным клеткам желудка.

2. Для определения секреторной и моторной функций желудка у детей с сахарным диабетом 1 типа целесообразно проведение экспресс рН-метрии и сонографии желудка с целью определения скорости опорожнения желудка независимо от длительности заболевания.

3. Для оценки внешнесекреторной функции поджелудочной железы у детей с сахарным диабетом 1 типа при длительности заболевания более 5 лет показано исследование кала для определения выраженности стеатореи, а при наличии стеатореи – определение панкреатической эластазы-1 в кале.

4. Рекомендуется использовать разработанный алгоритм при обследовании детей с сахарным диабетом 1 типа на этапе специализированной медицинской помощи.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Диспепсия в детском возрасте: этиология, патогенез, лечение: методические рекомендации / сост.: А.А. Нижевич, Е.К. Насретдинова, Г.М. Якупова. – Уфа, 2007. – 14 с.
2. Клинические особенности течения хронических заболеваний органов пищеварения у детей и подростков с лямблиозом / Р.А. Ахметова, Г.Т. Туперцева, Г.М. Якупова [и др.] // Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей: материалы 14 конгресса детских гастроэнтерологов России. – М., 2007. – С. 246-249.
3. Дисфункция сфинктера Одди по панкреатическому типу у детей: решенные и нерешенные вопросы, подходы к лечению / А.А. Нижевич, Г.М. Якупова, Т.М. Шахмаева [и др.] // **Вопросы детской диетологии.** – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 11-16.
4. Пораженность лямблиями детей с хроническими болезнями органов пищеварения / Р.А. Ахметова, Г.Т. Туперцева, Г.М. Якупова [и др.] // Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей: материалы юбилейного 15 конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – М., 2008. – С. 225-227.
5. Autoimmune gastropathy in type 1 diabetic patients in childhood: what about *Helicobacter pylori*? / O. Malievsky, A. Nijevitch, G. Yakupova, V. Sataev // *Hormone Res. Paediatr.* – 2012. – Vol. 78, suppl. 1: European Society for Paediatric Endocrinology, Leipzig, Germany, September 20-23, 2012. – P. 154.

6. Гастропатия при сахарном диабете 1 типа у детей: эндоскопические и морфологические аспекты / А.А. Нижевич, Г.М. Якупова, А.А. Арзамасцев [и др.] // **Практическая медицина**. – 2012. – № 3(58). – С. 62-64.
7. Место урсодеоксихолевой кислоты в лечении дуоденогастрального рефлюкса у детей / А.А. Нижевич, Г.М. Якупова, З.М. Еличева [и др.] // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2012. – № 12. – С. 12-16.
8. Exocrine pancreatic insufficiency in children with type 1 diabetes mellitus (DM): a Russian pilot study / O. Malievsky, A. Nijevitch, G. Yakupova [et al.] // *Paediatr. Diabet.* – 2013. – Vol. 14, Suppl. 18. – P. 59.
9. Лечение лямблиоза у детей: проблемы и современные подходы к лечению / А.А. Нижевич, Е.Г. Королева, Г.М. Якупова [и др.] // Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей: материалы юбилейного Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – М., 2013. – С. 237-240.
10. Сравнительное изучение эффективности орнидазола и фуразолидона в терапии лямблиозной инвазии у детей / А.А. Нижевич, Е.Г. Королева, Г.Б. Ханнанова, Е.М. Астрелина, А.М. Фархутдинова, Г.А. Аюпова, Г.М. Якупова [и др.] // **Детская больница**. – 2013. – № 3. – С. 30-34.
11. Экзокринная панкреатическая недостаточность при сахарном диабете 1-го типа у детей: новая проблема педиатрической гастроэнтерологии / А.А. Нижевич, Г.М. Якупова, О.А. Малиевский [и др.] // **Вопросы современной педиатрии**. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 181-185.
12. Лямблиоз у детей при сахарном диабете 1-го типа / А.А. Нижевич, Г.М. Якупова, О.А. Малиевский [и др.] // **Практическая медицина**. – 2014. – № 1 (77). – С. 99-102.
13. Моторная дисфункция желудка у детей с сахарным диабетом 1 типа / А.А. Нижевич, Г.М. Якупова, О.А. Малиевский [и др.] // **Вопросы детской диетологии**. – 2014. – Т. 12, № 3. – С. 32-35.
14. Синдром избыточного бактериального роста в детском возрасте / А.А. Нижевич, В.Г. Алянгин, Е.М. Астрелина, Е.Г. Королева, Г.Б. Ханнанова, Р.Н. Акбашев, Г.М. Якупова // **Русский медицинский журнал**. – 2014. – № 15. – С. 1094-1096.
15. Методы диагностики лямблиозной инвазии у детей / Р.А. Ахметова, Г.Т. Туперцева, Г.М. Якупова [и др.] // Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей: материалы 22 Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ – М., 2015. – С. 218-220.

### Список используемых сокращений

- АО – антральный отдел  
АПК – антитела к париетальным клеткам  
ВОПТ – верхний отдел пищеварительного тракта  
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь  
ДГР – дуоденогастральный рефлюкс  
ЖС – желудочное содержимое  
МЭФ – моторно-эвакуаторная функция желудка  
ПЭ-1 – панкреатическая эластаза-1  
СД1 – сахарный диабет 1 типа  
СО – слизистая оболочка  
СОДК – слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки  
СОЖ – слизистая оболочка желудка  
ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия  
ХГ – хронический гастрит  
ЭНПЖ – экзокринная недостаточность поджелудочной железы  
H.pylori – *Helicobacter pylori*  
Ig – иммуноглобулин

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

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

**ЯКУПОВА Гульнара Миннехазиповна**

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО  
ТРАКТА У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Издательская лицензия № 06788 от 01.11.2001 г.  
ООО «Издательство «Здравоохранение Башкортостана»  
450077, РБ, г. Уфа, а/я 1293; тел./факс (3472) 50-81-20.

Подписано в печать 12.02.2016 г.  
Формат 60×84/16. Гарнитура Times New Roman.  
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе.  
Усл. печ. л. 1,0. Уч.-изд. л. 1,12.  
Тираж 100. Заказ № 879.