



УДК 616.34-036-053.2-085:612.332

Абдужабарова Зулфия Муратходжаевна

д.м.н., доцент кафедры педиатрии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников. Ташкент, Узбекистан

ЭВОЛЮЦИЯ ПОДХОДОВ К ТЕРАПИИ РЕФРАКТЕРНОЙ ЦЕЛИАКИИ У ДЕТЕЙ УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

For citation: Abdujabarova Zulfiya Muratkhodzhaevna\Evolution of approaches to the therapy of refracted celliacia in children of the uzbek population. Journal of hepato-gastroenterology research. 2020, vol. 3, issue 1, pp. 5-8

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-1008-2020-3-1>

АННОТАЦИЯ

Обследовано 200 детей с целиакией в возрасте от 1-14 лет. Диагноз заболевания верифицировали на основании критериев Европейской ассоциации детских гастроэнтерологов (1999). Выявлена целиакия как типичная форма у 81%, атипичная форма установлена у 19%, из них в 21,5% имеется рефрактерное течение заболевания. В зависимости от медикаментозной терапии определили 4 группы: -1-я- 30 детей, которые дополнительно к традиционной терапии, получали эрдистен 0,01 г по 1 мг/кг/сут; -2-я- 37 детей, получавшие дополнительно антиоксикапс с цинком по 20 мг/сут; -3-ья- 28 детей, получавшие дополнительно эрдистен 0,01 г по 1 мг/кг/сут в сочетании с антиоксикапсом с цинком по 20мг/сут; -4-я- 47 детей получившие общепринятую базисную терапию. Курс лечения - 1 мес. Исследования проводили через 3, 6 и 12 мес. Полученные результаты свидетельствуют о восстановлении всасывательной функции кишечника на фоне применяемых модифицированных лечения, более значимые изменения получены у пациентов, получивших комбинированное применение эрдистена с антиоксикапс с цинком. Это комбинация на фоне базисной терапии при рефрактерной течении заболевания, оказывают благоприятное влияние на клиническое течение, уменьшает степень структурно-функциональных нарушений, улучшает исход заболевания. Для получения стойкой клинической ремиссии дифференцированно необходимо провести повторные курсы модифицированной терапии.

Ключевые слова: целиакия, дети, клиническое течение, фенотипы, лечения.

Абдужабарова Зулфия Муратходжаевна

Тиббий ходимларни касбий малакасини ривожлантириш маркази педиатрия кафедраси доценти, т.ф.д. Тошкент, Ўзбекистон

ЎЗБЕК ПОПУЛЯЦИЯСИДАГИ БОЛАЛАРДА РЕФРАКТЕР КЕЧУВЧИ ЦЕЛИАКИЯНИ ДАВОЛАШДА ЭВОЛЮЦИОН ЁНДАШУВ

АННОТАЦИЯ

Целиакия билан оғриган 14 ёшгача 200 нафар бола текширилди. Касаллик ташхиси болалар гастроэнтерологларнинг Европа Ассоциацияси (1999) критерийлари асосида ташхисланди. Улардан 162 нафарида (81 %) типик шакли, 38 нафарида (19 %) атипик шакли аниқланган ва 21,5% ҳолатда касаллик рефрактер кўринишида кечаган. Болалар терапия турига қараб гуруҳларга тақсимланди: 1-гуруҳ – базавий терапия олган 47 нафар бола (даволаш курси - 10 кун); 2-гуруҳ – қўшимча равишда 0,01 г эрдистен олган 30 нафар бола (1 мг/кг/сут. дан, 1 ой); 3-гуруҳ – базавий терапияга қўшимча равишда рухли антиоксикапс олган 37 нафар бола (20 мг/сут. 1 ой); 4-гуруҳ – қўшимча равишда эрдистен ва рухли антиоксикапс олган 28 нафар бола (1 ой). Даволаш самарадорлиги динамикада – 3, 6 ва 12 ойдан кейин баҳоланди. Олинган натижалар шуни кўрсатдики, касалликнинг атипик шаклида ва рефрактер кечишида базисли терапия замирида эрдистен ва рухли антиоксикапсининг биргаликда қўлланилиши унинг клиник кечишига самарали таъсир кўрсатади, структур-функционал ўзгаришлар даражасини камайтиради, касаллик оқибатларини яхшилаб, давомийлигини ярим йилгача қисқартиради. Барқарор клиник ремиссияга эга бўлиш учун модифициланган даво курсни дифференциланган ҳолда такрорлаш зарур.

Калит сўзлар: целиакия, болалар, клиник кечиши, фенотиплар, даволаш.

Abdujabarova Zulfiya Muratkhodzhaevna

MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers. Tashkent, Uzbekistan

EVOLUTION OF APPROACHES TO THE THERAPY OF REFRACTED CELLIACIA IN CHILDREN OF THE UZBEK POPULATION

ANNOTATION

Examined 200 children with celiac disease aged 1-14 years. The diagnosis of the disease was verified based on the criteria of the European Association of Pediatric Gastroenterologists (1999). Celiac disease was revealed as a typical form in 81%, an atypical form was found in 19%, of which 21.5% had a refractory course of the disease. Depending on the drug therapy, 4 groups were identified: -1st-30 children who, in addition to traditional therapy, received ecdisten 0.01 g at 1 mg / kg / day; -2nd- 37 children who additionally received antioxidant zinc with 20 mg / day; - 3rd - 28 children who additionally received ecdisten 0.01 g at 1 mg / kg / day in combination with antioxicaps with zinc at 20 mg / day; -4-I- 47 children who received the generally accepted basic therapy. The course of treatment is 1 month. The studies were carried out after 3, 6 and 12 months. The results obtained indicate the restoration of the intestinal absorption function against the background of the modified treatment, more significant changes were obtained in patients who received the combined use of ecdisten with antioxicaps with zinc. This combination, against the background of basic therapy in the refractory course of the disease, has a beneficial effect on the clinical course, reduces the degree of structural and functional disorders, improves the outcome of the disease. To obtain a stable clinical remission, it is necessary to carry out repeated courses of modified therapy in a differentiated manner.

Key words: celiac disease, children, clinical course, phenotypes, treatment.

Основным методом лечения и профилактики рецидивов целиакии является строгое, пожизненное соблюдение безглютеновой диеты [1,4,7,8]. Длительное лечение такой диетой и проведение модифицированной терапии восстанавливает нормальное строение слизистой оболочки, улучшает всасывание и пациент выздоравливает. Вместе с тем, существуют факты свидетельствующие о том, что у некоторой части пациентов, особенно у детей с рефрактерным течением заболевания, аглютеновая диета не восстанавливает метаболизма, персистирующая атрофия слизистой тонкой кишки продолжается, ухудшая прогноз заболевания [1, 10, 11].

Вопрос коррекции патологических нарушений при Ц. остаётся открытым. Исследования, проведенные у детей страдающих рефрактерным течением Ц., показывали, что аглютеновая диета и синдромная терапия оказывают лишь кратковременный эффект. Очевидно, что такая диета, особенно у детей с рефрактерным течением заболевания, не восстанавливает метаболизма. Все это диктует необходимость применения средств, восстанавливающих процессы всасывания в тонком кишечнике.

Цель исследования: обосновать и предложить новые подходы медикаментозной коррекции с учетом структурно-функциональных изменений тонкой кишки у детей с рефрактерным течением целиакии, оценить их эффективность.

Материал и методы исследования: Обследовано 200 детей с целиакией в возрасте от 1-14 лет. Диагноз заболевания верифицировали на основании критериев Европейской ассоциации детских гастроэнтерологов (1999): связь манифестации заболевания с введением в пищу глютеносодержащих продуктов; по результатам гистологического исследования биоптатов слизистой залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки; высокие значения антиглиадиновых антител к IgG и IgA; клинический эффект от безглютеновой диеты; улучшение показателей абсорбции и морфологии тонкой кишки при исключении глютена из диеты. Степень морфологических

изменений СОТК у больных Ц. устанавливали в соответствии с классификацией М. Marsh [11].

200 детей, больных целиакией были разделены на 2 группы в зависимости от фенотипа заболевания. У 162 (81%) детей диагностирована типичная форма Ц., основными симптомами которой были обильный, зловонный, светлый или разноцветный, рыхлый, пенистый, плохо отмывающийся стул 3 и более раз (56%) в сутки, хроническая диарея (69,2%), увеличение окружности живота (50%), боли в животе (33,3%), снижение аппетита (39,5%), отставание в физическом развитии (92,5%), нарушение эмоционального статуса-раздражительность, агрессивное поведение, беспокойный сон (55,5%). Атипичная форма Ц. установлена у 38 (19%) больных; у них тяжелые вторичные метаболические нарушения выходили на первый план, маскируя симптомы основного заболевания. Чаще всего они выражались низкорослостью и анемией (100%), болями в ногах (47,3%), деформацией костей (23,6%), нарушениями фосфорно-кальциевого обмена с развитием тяжелого рахитоподобного синдрома (26,3%). Следует сказать, что длительное лечение аглютеновой диетой детей с Ц. восстанавливает нормальное строение слизистой оболочки, улучшает всасывание, ускоряет выздоровление большинства больных. У меньшей части пациентов ворсинки остаются частично атрофированными, но эпителий становится высокодифференцированным, симптомы мальабсорбции становятся менее выраженными, особенно у детей с рефрактерным течением заболевания [1, 4, 6, 9, 10]. Отдельного рассмотрения заслуживает рефрактерная Ц.- заболевание устойчивое к строгому соблюдению безглютеновой диеты. Среди наших больных были дети, которое соблюдали аглютеновую диету, но клинического улучшения не наступало. Поэтому мы рассмотрели клиническую симптоматику заболевания, разделив детей на 2 группы: с рефрактерным и нерефрактерным течением. Среди детей с ранее установленным диагнозом имели рефрактерное течение выявлялось с одинаковой

частотой как при типичной 35 (21,6), так и при атипичной формах заболевания 8 (21,1). У всех детей (100%) с рефрактерным течением Ц. выявлялись задержка физического развития, дисметаболические нарушения и рефрактерная анемия. Учитывая патогенетические механизмы развития, нарушение всасывания при Ц. у детей, мы использовали 3 схемы комплексного комбинированного применения препаратов: 1) 30 больным назначен препарат экдистен 0,01 г по 1 мг/кг/сут в течение месяца; 2) 37 больным назначен препарат антиоксикапс с цинком по 20 мг/сут в течение месяца; 3) 28 больным назначен экдистен + антиоксикапс с цинком в вышеуказанных дозах в течение месяца; 4) общепринятая базисная терапия назначена 47 больным. Об эффективности модифицированной терапии фенотипов Ц. судили на основании клинико-лабораторных показателей, проведенных через 3, 6 и 12 месяцев после лечения. Морфологические показатели проксимальных отделов слизистой тонкой кишки оценивались через 3 месяца. Динамику процессов всасывания тонкой кишки оценивали глюкозотолерантным тестом.

Результаты и их обсуждение. У детей с рефрактерным течением Ц., находившихся на базисной терапии и в группе детей получивших экдистен, после лечения дефицит массы тела и роста сохранялся на прежнем уровне. После лечения антиоксикапс с цинком дефицит массы, находящейся в зоне ниже -3CO , уменьшился в 1,8 раза, дефицит роста не изменился. При сочетанной применении экдистена с антиоксикапс с цинком глубокий дефицит массы тела и роста сократился в 3 раза по сравнению с теми же данными при поступлении. Эти показатели были не достоверными. У детей с рефрактерной Ц., через 6 месяцев после проведения базисной терапией и лечения экдистеном, не наблюдалась положительная динамика со стороны прироста показателей массы тела и роста. Показатели дефицита массы тела, находящейся в зоне ниже -3CO , в группе детей получившей на фоне базисной терапии антиоксикапс с цинком сократился в 2 раза, дефицит роста составил 1,5 раз по сравнению после выписки. При комбинированном применении этого препарата с экдистеном глубокий дефицит массы тела не регистрировался, дефицит роста сохранялся у 10,0% детей в эти же сроки наблюдения. Через год в группе детей, получивших на фоне базисной терапии антиоксикапс с цинком, дефицит массы тела, находящейся в зоне -3CO выявлялся 2,1 раз, ретардация роста в этой зоне 1,4 раза чаще по сравнению с данными при выписке. На фоне модифицированной терапии, в группе детей, получивших антиоксикапс с цинком в сочетании экдистеном, глубокий дефицит массы и роста регистрировался у 14,3% детей. Но все эти показатели не соответствовали критериям достоверности. После проведения базисной терапии аппетит у детей с рефрактерной течением Ц. несколько улучшилось, выраженность признаков астенизации и нарушение трофики эпидермиса была почти такой же, как и при поступлении. В группе детей получивших, экдистен клинические признаки имели тенденцию к улучшению, в 2 раза реже регистрировалась признаки астенизации и выраженное вздутие живота (37,5%, 25,0%). Признаки

астенизации в виде быстрой утомляемости, нарушение трофики эпидермиса и диспепсические явления по сравнению с базисной терапией отмечено достоверно реже ($P<0,001$; $P<0,01$; $P<0,05$). Заметное клиническое улучшение отмечалось у детей, получивших антиоксикапс с цинком и комбинированным ее применением с экдистеном. При лечении антиоксикапс с цинком исчезли все клинические симптомы, кроме таких клинических признаков как, снижение аппетита 9,1%, нарушение трофики эпидермиса 9,1%, снижение тургора 18,2% и умеренное вздутие живота 36,3%. На фоне комбинированного применения экдистена с антиоксикапс с цинком исчезли все клинические симптомы рефрактерной Ц. Полученные результаты были достоверными по сравнению с базисной терапией и групп детей получивших экдистен ($P<0,001$; $P<0,01$). В группе детей, получивших антиоксикапс с цинком, через 6 месяцев аппетит сохранялся у 63,3% ($P<0,01$) и выраженное вздутие живота отмечено у 36,4% ($P<0,05$) по сравнению с базисной терапией. У детей, получивший сочетанное применение экдистена с антиоксикапс с цинком у 90,0% детей сохранился аппетит, только у 20% детей появились клинические признаки: быстрая утомляемость, нарушение трофики эпидермиса и умеренное вздутие живота ($P<0,05$). У 80,0% детей обнаружено достоверное улучшение диспепсических явлений по отношению к данным группы экдистен и антиоксикапс с цинком ($P<0,001$; $P<0,01$).

Но через год все эти клинические симптомы возобновились, появились симптомы астенизации, такие как, вялость, быстрая утомляемость, головные боли, признаки нарушения трофики эпидермиса и метеоризм кишечника особенно в группе детей получивших антиоксикапс с цинком. Из полученных нами данных видно, что при Ц. нарушение процессов всасывания за счет выраженных атрофических процессов в слизистой оболочке кишечника приводит к изменению всасывания пищевых ингредиентов, что проявляется снижением прироста гликемии при проведении ГТТ теста (рис.1).

Комбинированное применение препаратов положительно влияло на показатели всасывания у детей с рефрактерным течением заболевания; этот эффект сохранялся и через 6 мес. после лечения ($1,2 \pm 0,04$ моль/л, $P<0,001$). Однако через 12 мес. после лечения признаки обострения заболевания и снижения всасывания появились вновь.

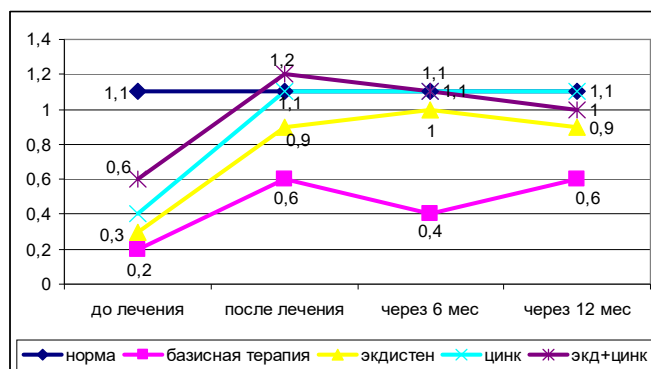


Рис. 1. Динамика прироста гликемии под влиянием модифицированной терапии при рефрактерной целиакии у детей, моль/л

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о восстановлении всасывательной функции кишечника на фоне применяемых модифицированных лечения, более значимые изменения получены у пациентов, получивших комбинированное применение экдистена с антиоксикапс с цинком.

Используя данные препараты, мы добились у больных рефрактерным течением Ц 90% исчезновения симптомов мальабсорбции, 88% восстановления лабораторных показателей обменных нарушений и заметного улучшения функции СOTK.

Есть все основания считать, через 6 месяцев

повторные курсы модифицированного лечения оказывают на динамику болезни более выраженное положительное действие. Для получения стойкой клинической ремиссии дифференцированно необходимо провести повторные курсы модифицированной терапии.

Заключение

Комбинированное применение экдистена и антиоксикапс с цинком, на фоне базисной терапии при рефрактерной течения заболевания, оказывают благоприятное влияние на клиническое течение, уменьшает степень структурно-функциональных нарушений, улучшает исход заболевания.

Список литературы/Iqtiboslar/References

1. Абдужабарова З.М. Клиническое значение иммуногенетических и структурно-функциональных изменений тонкой кишки у детей с целиакией узбекской популяции. Медикаментозная коррекция: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. -Ташкент, 2017. -68с.
2. Абдуллаев Т. А., Нагаева Г. А. Применение отечественного препарата "Экдистен" в терапии больных миокардитом // Фарм. журн. - Ташкент, 2007. - №1. - С. 71-74.
3. Джахангирова М. А. Фармакологическое исследование суммарных экдистероидсодержащих препаратов из *Silene brahuica*, *Silene viridiflora* и *Ajuga turkestanica* в качестве актопротекторных средств: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Ташкент, 2007. - 25 с.
4. Камалова А.А., Пирогова М.О. Эволюция подходов к диагностике и терапии целиакии // Вестник современной клинической медицины. 2013. Т. 6. № 3. С. 40–48.
5. Лаврова А.Е. Дефицит цинка у детей с хроническим гастродуоденитом и его коррекция препаратом Цинкит // Актуальн. пробл. абдоминальной патологии у детей: Сб. матер. 9-го симп. (15-17 мая 2002 г.). -М., 2002 - С. 75.
6. Лазарева Т. С., Афраймович М. Г. Биологическая роль цинка хронической патологии кишечника // Росс. педиатр. журн. - М., 2007. -№1.-С.39-42.
7. Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых // Терапевтический архив. 2017. Т. 9. № 3. С. 94–107.
8. Фарбер А.В., Никонов Е.Л. Целиакия. От патогенеза к лечению // Доказательная гастроэнтерология. 2014. Т. 3. № 4. С. 22–29.
9. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders Abdulbaqi Al-Toma1, Umberto Volta, Renata Auricchio, Gemma Castillejo, David S Sanders, Christophe Cellier, Chris J Mulder and Knut E a Lundin, United European Gastroenterology Journal 2019, Vol. 7(5) 583–613.