



Дустмухамедова Д.Х.,

Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр педиатрии,
Ташкент, Узбекистан

Камилова А.Т.

д.м.н., профессор, Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр педиатрии,
Ташкент, Узбекистан

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ЦЕЛИАКИИ У ДЕТЕЙ

АННОТАЦИЯ

Повышение показателей гликолитических процессов может свидетельствовать об активации анаэробного пути энергообразования как компенсаторных реакций на снижение окислительных процессов. Повышение концентрации молочной кислоты у наблюдаемых детей может быть связано не только с усилением гликолитических процессов, но и с нарушением в печени ресинтеза молочной кислоты в гликоген. У детей с энтеральной недостаточностью констатируется прирост показателя состояния лактат/пирувата, что свидетельствует о преобладании у детей тканевой гипоксии, что, по видимому, связано с длительностью патологического процесса. В отличие от базисной терапии лечение больных с энтеральной недостаточностью с использованием фитостероида, сокращает продолжительность клинико-лабораторных симптомов среди пациентов с целиакией.

Ключевые слова: дети, целиакия, терапия

Dustmukhamedova D.Kh.,

Republican specialized
Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics,
Tashkent, Uzbekistan

Kamilova A.T.,

Doctor of Medical Sciences, Professor, Republican Specialized
Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics,
Tashkent, Uzbekistan

NEW APPROACHES IN TREATMENT OF CELLIACIA IN CHILDREN

ANNOTATION

An increase in the indicators of glycolytic processes may indicate the activation of the anaerobic pathway of energy production as compensatory reactions to a decrease in oxidative processes. An increase in the concentration of lactic acid in the observed children may be associated not only with an increase in glycolytic processes, but also with a violation in the liver of the resynthesis of lactic acid into glycogen. In children with enteric insufficiency, an increase in the indicator of the state of lactate / pyruvate was stated, which indicates the predominance of tissue hypoxia in children, which, apparently, is associated with the duration of the pathological process. In contrast to the basic therapy, the treatment of patients with enteric insufficiency using a phytoecdysteroid reduces the duration of clinical and laboratory symptoms among patients with celiac disease.

Key words: children, celiac disease, therapy

Введение. Хронические заболевания кишечника остаются одной из самых актуальных проблем педиатрии в мире из-за распространенности, тяжести клинических проявлений, побочных эффектов, отсутствия эффективных лекарственных

препаратов. Особое место среди них занимает целиакия, - наиболее неблагоприятное в прогностическом отношении заболевание, характеризующаяся диффузной атрофией слизистой оболочки тонкой кишки, которая развивается в

результате непереносимости глютена (белка клейковины злаков). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «... частота различных клинических форм целиакии, приводящих к хронической энтеральной недостаточности, в структуре гастроэнтерологической патологии колеблется от 0,7 до 1,4% ...» [16]. Целиакия занимает особое место среди кишечных заболеваний, характеризующихся энтеральной недостаточностью, что требует разработки новых подходов к патогенезу этих заболеваний и лечению энтеральной недостаточности.

Клинические проявления целиакии очень variabelны, могут проявиться в любом возрасте и вовлекают многие органы и системы. Так как целиакия – мультисистемное расстройство, её клинические проявления очень разнообразны. Проводятся попытки систематизировать клиническую симптоматику целиакии с выделением типичных и атипичных проявлений [7, 9]. Предложено также деление клинических симптомов на основные и дополнительные, на гастроинтестинальные и экстраинтестинальные, с выделением взрослой и детской целиакии [8, 9].

Присутствие различных клинических вариантов целиакии определяет ее клинический полиморфизм и сильно затрудняет ее диагностику, многие вопросы патогенеза и клинических проявлений заболевания до конца не изучены. Поэтому больные дети, во многих случаях обречены на страдания в результате несвоевременно выставленных диагнозов, неправильного лечения, отсутствия в магазинах специальной безглютеновой продукции, что непременно повышает риск развития у них грозных и порой необратимых осложнений [7,10, 11].

Проведенными ранее исследованиями установлено, целиакия у детей в нашем регионе протекает с тяжелыми метаболическими нарушениями, связанной прежде всего двумя причинами: поздней диагностикой и отсутствием строгой приверженности к аглютеновой диете, связанной прежде всего доступностью альтернативного питания [4]. Таким образом, существуют ситуации, когда медикаментозная терапия является жизненно необходимой, направленной на коррекцию метаболических нарушений, развившихся на фоне синдрома мальабсорбции [7]. В настоящее время продолжают попытки выявления новых звеньев патогенеза энтеральной недостаточности и разработки на их основе патогенетических подходов к лечению этой тяжелой патологии [11].

В качестве модуляторов энергетического обмена интерес представляют исследования узбекских исследователей по использованию фитоекдистериоидов, выделенных из левзеи софлоривидной и живучки туркестанской на биоэнергетику клеток печени в условиях гепатита, характеризующегося прежде всего резкими изменениями функционирования митохондрий [1].

Цель: Изучить эффективность фитоекдистериоидов при коррекции нарушения энергетического обмена при Целиакии у детей.

Материалы и методы исследования: Клинические исследования проведены у 45 детей с целиакией в возрасте от 3 до 14 лет, диагноз которым верифицирован на основании положительных тестов к тканевой трансглутаминазе Ig A, определения HLA 2 класса, и результатов биопсии слизистой тонкой кишки с оценкой гистологических изменений по Marsh. Диагноз Ц у 26% пациентов был установлен в возрасте до 1 года, у 43,5% до 5 лет, у 26,0% до 8 лет и старше 8 лет у 4,5%.

Показатели физического развития оценивались в сравнительном аспекте со стандартами роста и развития детей, рекомендованными ВОЗ (2006). Для изучения состояния пищеварения и всасывания дисахаридов использовали нагрузочные тесты с лактозой – лактозотолерантный тест (ЛТТ), глюкозой – глюкозотолерантный тест (ГТТ), которые вводились перорально из расчета 1,75 г/кг с последующим определением содержания глюкозы глюкозооксидационным методом через 30 и 60 минут. За норму считали увеличение гликемии в течение часа более чем на 1,1 ммоль/л. [6]. Пировиноградную и молочную кислоты определяли на биохимическом анализаторе «Basis Secomam» (Франция). Содержание пировиноградной кислоты определяли по методу Friedman F. Et al. [6, 12].

Одним из основных направлений медикаментозной терапии является восстановление нарушенного метаболизма энтероцитов, которое обусловлено облигатностью дистрофических процессов в кишечнике. Тесная взаимосвязь клинической патологии с количественными показателями структурной дезорганизации клеточных мембран явилась предпосылкой для применения в составе комплексной терапии препаратов, улучшающих репаративные и регенеративные возможности тканей и клеточных элементов.

Для коррекции Целиакии в качестве препарата, улучшающего процессы окислительного фосфорилирования, мембранное пищеварение и всасывание в тонкой кишке применен местный фитоекдистериоид: Экдистен – природное соединение стероидной структуры, выделенное из корней и корневищ левзеи сафлоровидной, созданный Институтом химии растительных веществ АН РУз.

Для оценки эффективности препарата в комплексном лечении детей с Ц сравнивались 2 группы больных: первая группа, включавшая в себя 20 детей, получала базисную терапию (элиминационная диета, панкреатические ферменты, биопрепараты, витамины, частичное парентеральное питание по показаниям), 25 детей вошли в группу больных, находившихся на модифицированном лечении (базисная терапия + экдистен в дозе 1мг/кг/сут внутрь в течении 14 дней). Эффективность препарата оценивали по клиническим проявлениям, а также по лабораторным исследованиям, отражающие состояние мембранного и полостного гидролиза и всасывания, оценке состояния клеточной энергетики

проводилась по содержанию молочной и пировиноградной кислоты.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методом критерии Стьюдента – Фишера. Вычисляли среднюю арифметическую величину (М), среднюю ошибку (стандартная ошибка - m), и показатель достоверности (Р). Величину Р меньше 0,05 рассматривали как показатель достоверных различий.

Результаты: Анализ состояния всасывания в тонкой кишке гликемических кривых с нагрузкой глюкозой показал, что идет снижение всасывательной функции кишечника у больных детей. Небольшой прирост гликемии после нагрузки глюкозой и лактозой, являющийся показателем степени всасывания в тонкой кишке, установлен у всех больных с Ц, этот показатель составил $0,5 \pm 0,02$ и $0,4 \pm 0,03$ соответственно (Таблица № 1).

Таблица №1.

Динамика биохимических показателей у детей с энтеральной недостаточностью после лечения. (М±m)

Целиакия				
Показатель	До лечения Ц, (n=45)	базисная терапия (n=20)	Модифицированная терапия (n=25)	КГ
ГТТ, ммоль /л	$0,5 \pm 0,02^{***}$	$0,7 \pm 0,05^{***\wedge\wedge}$	$1,2 \pm 0,04^{*\wedge\wedge\circ\circ\circ}$	$1,64 \pm 0,2$
ЛТТ, ммоль/л	$0,4 \pm 0,03^{***}$	$0,5 \pm 0,05^{***}$	$1,0 \pm 0,05^{***\wedge\wedge\circ\circ\circ}$	$1,52 \pm 0,1$

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P < 0,05$, *** - $P < 0,001$), ^ - различия относительно данных группы до лечения значимы (^ - $P < 0,05$), ° - различия относительно данных группы базисной терапии незначимы ($P > 0,05$)

После базисной терапии в группе детей с Ц отмечалась тенденция к повышению уровня прироста гликемии. Модифицированная терапия положительно влияла на показатели мембранного пищеварения, что подтверждено достоверным повышением прироста гликемии у детей с Ц ($1,2 \pm 0,05$ и $1,0 \pm 0,05$ при норме $1,64 \pm 0,2$ и $1,52 \pm 0,12$ ммоль/л). Но и отмечались значительные трудности в коррекции процессов мембранного пищеварения, играющих патогенетическую роль в функциональных и органических изменениях, организма.

Исследование состояния гликолитических процессов в организме включало: определение

молочной кислоты, пировиноградной кислоты в сыворотке крови.

При Ц у детей выявлены нарушения в энергетическом обмене, что характеризуется изменением соотношений аэробных и анаэробных процессов. У больных Ц на активацию анаэробных процессов указывает некоторое накопление в крови продукта гликолиза – молочной кислоты до $10,9 \pm 0,9$ мг% при норме $9,04 \pm 0,9$ мг%. Содержание пировиноградной кислоты у детей было в 2 раза ниже контроля (соответственно $0,32 \pm 0,03$ мг%, при норме $0,71 \pm 0,02$ мг%). (Таблица № 2).

Таблица №2.

Динамика содержания пировиноградной, молочной кислоты

Mг%	контроль	Ц		
		до лечения	базисная терапия	модиф терапия
Лактат	$9,04 \pm 0,9$	$10,9 \pm 0,9$	$9,56 \pm 0,8$	$9,2 \pm 0,2$
Пируват	$0,71 \pm 0,02$	$0,32 \pm 0,03^{***}$	$0,53 \pm 0,02^{***\wedge\wedge}$	$0,65 \pm 0,02^{*\wedge\wedge\circ\circ\circ}$

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P < 0,05$, *** - $P < 0,001$), ^ - различия относительно данных группы до лечения значимы (^ - $P < 0,05$), ° - различия относительно данных группы базисной терапии незначимы ($P > 0,05$)

Как видно из таблицы 2, содержание молочной кислоты в сыворотке крови после проведения базисной терапии оставалось на исходном уровне. Достоверного повышения данного показателя не наблюдалось даже после проведения модифицированного лечения. Показатели пирувата достоверно повысились у детей с Ц ($P < 0,001$). Известно, что накопление органических кислот в крови является маркером метаболических нарушений [2, 3, 5]. В зарубежной литературе имеются единичные исследования описания нарушения перекисного окисления липидов у взрослых пациентов с целиакией, согласно которых окислительный стресс не только связан с целиакией, но может быть важным фактором в патогенезе заболевания [15]. Дефицит глутатиона, снижение

активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы значительно уменьшает антиоксидантную защиту этих пациентов, что приводит к высокой концентрации в слизистой оболочке перекиси липидов, повышение которых может вызывать прооксидантный сдвиг в энтероцитах, влияя на их пролиферацию, дифференциацию и апоптотические ответы, что является одной из причин развития злокачественных новообразований у нелеченных больных целиакией. Нарушение митохондриальной функции было продемонстрировано при обострении воспалительных заболеваний кишечника (IBD) (Novak E.A., Mollen K.P. 2015) и у мышей, перенесших экспериментальный колит [14]. Имеются сообщения о снижении активности суксинаддегидрогеназы в

сыворотке у взрослых пациентов с активной целиакией.

В литературе имеются описания единичных экспериментальных и клинических исследований, освещающие вопросы состояния клеточной энергетики при заболеваниях кишечника. Исследованиями, проведенными Francoise Briet и др. (2003), установлено угнетения комплекса дыхательной цепи у больных с хроническими воспалительными болезнями кишечника при недостаточности питания [13].

Заключение: Таким образом, повышение показателей гликолитических процессов может свидетельствовать об активации анаэробного пути энергообразования как компенсаторных реакций на снижение окислительных процессов. Повышение

концентрации молочной кислоты у наблюдаемых детей может быть связано не только с усилением гликолитических процессов, но и с нарушением в печени ресинтеза молочной кислоты в гликоген.

У детей с энтеральной недостаточностью констатирован прирост показателя состояния лактат/пирувата, что свидетельствует о преобладании у детей тканевой гипоксии что, по видимому, связано с длительностью патологического процесса.

В отличие от базисной терапии лечение больных с энтеральной недостаточностью с использованием фитоэкдистероида (экдистен) сокращает продолжительность клинико-лабораторных симптомов среди пациентов с целиакией.

Список литературы/Iqtiboslar/References

1. Абдумаджидова Ш.У. Эффективность экдистена в комплексном лечении хронического вирусного гепатита Д минимальной степени активности у детей / Ш.У. Абдумаджидова // Вестн. врача общей практики. - Самарканд, 2004. - №2. - С. 10-12
2. Анаев Э. Х. Лактат и легкие: от теории к практике : научное издание // Пульмонология. - М., 2014. - №6. - С. 108-114. - Библиогр.: 30 назв.
3. Бочарникова Н. В. Влияние экспериментального лактат-ацидоза на структурную организацию желудочно-кишечного тракта / Н. В. Бочарникова, Е. В. Альфонсова // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7-2. – С. 265-269.
4. Камилова А.Т. Модель медико-социальной реабилитации детей инвалидов в Узбекистане на примере больных с целиакией. Медицинский журнал Узбекистана», 2006, №3, С 44-47
5. Колесникова Л.И. [и др.]. Значения лактата, пирувата и их соотношений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа : научное издание// Клиническая лабораторная диагностика. - М., 2016. - Том 61 N7. - С. 405-407. - Библиогр.: 16 назв.
6. Практикум по биохимии, М. 2008
7. Ревнова М.О. Целиакия (методические рекомендации). – СПб, 2003. – 24с.
8. Трифонова Е. А. Особенности клинического течения целиакии у детей : научное издание / Е. А. Трифонова // Педиатрия. Журнал имени Г.Н.Сперанского. - М., 2013. - Том 92 N3. - С. 126-130. - Библиогр.: 44 назв.
9. Целиакия у детей. Методические рекомендации. Москва, 2017.
10. Янкина Г.Н. Автореферат «Клинико-генетические и иммунно-морфологические аспекты целиакии у детей. Стратегия реабилитации». – Томск, 2014.
11. Bajor J, Szakács Z, Farkas N, et al. Classical celiac disease is more frequent with a double dose of HLA-DQB1*02: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(2) :e0212329. Published 2019 Feb 14. doi:10.1371/journal.pone.0212329
12. Beltrán, B., Nos, P., Dasi, F., Iborra, M., Bastida, G., Martínez, M., et al. (2010). Mitochondrial dysfunction, persistent oxidative damage, and catalase inhibition in immune cells of naïve and treated Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis*. 16, 76–86. doi: 10.1002/ibd.21027
13. Francoise Briet, Clare Twomey, and Khursheed N Jeejeebhoy/ *Am J Clin Nutr*/ Effect of malnutrition and short-term refeeding on peripheral blood mononuclear cell mitochondrial complex I activity in humans/ 1–3/ 2003;77:1304–11. Printed in USA. © 2003 American Society for Clinical Nutrition
14. Novak E.A., Mollen K.P. Mitochondrial dysfunction in inflammatory bowel disease *Front. Cell Dev. Biol.*, 01 October 2015/ <https://doi.org/10.3389/fcell.2015.00062>
15. Vesna Stojiljković. Antioxidant status and lipid peroxidation in small intestinal mucosa of children with celiac disease. *Clinical Biochemistry*, no. 13 (2009) : 1431-1437
16. WHO. World health statistics, 2013; WHO.Hearts: technical package for cardiovascular disease management in primary health care, 2018