Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Московский клинический научно-практический центр
имени А.С. Логинова
Департамента здравоохранения города Москвы»

на правах рукописи

АХМАДУЛЛИНА ОЛЬГА ВАЛЕНТИНОВНА

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ КИШЕЧНЫХ КАРБОГИДРАЗ У БОЛЬНЫХ ЦЕЛИАКИЕЙ

14.01.28 – гастроэнтерология

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

Научный руководитель:
д.м.н. Сабельникова Е.А.

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление……..…… 2

Введение……..……..... 4

Глава I. Обзор литературы…… 9

1.1 Патогенетические аспекты ферментативной активности тонкой кишки..... 9

1.2 Виды ферментопатий, обусловленных недостаточностью кишечных карбогидраз..... 14

1.3. Клинические проявления недостаточности кишечных карбогидраз…….. 23

1.4 Методы диагностики ферментативной активности тонкой кишки.. 25

1.5 Особенности ферментативной активности тонкой кишки при целиакии……... 33

1.5.1. Активность кишечных карбогидраз при целиакии……..…. 39

1.5.2. Влияние аглютеновой диеты на ферментативную активность тонкой кишки при целиакии…….. 39

1.6 Методы коррекции дисахаридазной недостаточности…… 42

Глава II Материалы и методы исследования……..... 49

2.1. Клиническая характеристика обследованных больных…… 49

2.1.1 Клиническая характеристика больных целиакией…….. 50

2.2. Инструментальные методы исследования …… 71

2.2.1. Эндоскопические методы обследования……..……. 71

2.2.2. Гистологические методы исследования……. 71

2.2.3. Ультразвуковые методы исследования…….. 73

2.2.4. Рентгенологические методы исследования…….…. 73

2.3. Лабораторные методы исследования……. 74

2.3.1. Определение антител к глиадину……. 74

2.3.2. Определение антител к тканевой трансглутаминазе…… 75

2.3.3. Определение активности кишечных ферментов…… 76

2.3.4. Оценка диагностической эффективности методики

определения активности карбогидраз СОТК…….. 76
2.4. Статистическая обработка полученных результатов…… 79
Глава III. Результаты собственных исследований..... 81
3.1 Активность кишечных карбогидраз у больных целиакией……. 81
3.1.1 Клинические симптомы непереносимости углеводов у больных целиакией…….. 81
3.1.2. Частота снижения и уровень активности кишечных карбогидраз у больных целиакией……. 83
3.1.3. Связь между активностью кишечных карбогидраз и степенью атрофии СОТК…….. 89
3.1.4. Связь между активностью кишечных карбогидраз и длительностью соблюдения АГД …….. 93
3.1.5. Связь между активностью кишечных карбогидраз и уровнем антител к тканевой трансглутаминазе …… 100
3.1.6. Особенности активности карбогидраз у больных целиакией, соблюдающих аглютеновую диету и имеющих нормальную структуру СОТК……. 106
3.2. Специфичность и чувствительность метода определения активности кишечных карбогидраз у больных целиакией……. 114
Заключение……. 119
Выводы…… 132
Практические рекомендации……. 133
Список сокращений……. 134
Список литературы……..... 135
Список иллюстративного материала..…….. 160
Приложение…… 164

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Расстройства пищеварения и всасывания вызывают заинтересованность практикующих врачей и научных исследователей ввиду своей высокой экономической, медицинской и социальной весомости. Быстрое научное развитие в последние годы с появлением новых лабораторных и инструментальных методик исследований позволило улучшить диагностику и лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), однако болезни, относящиеся к разделу энтерологии, остаются вопросом, требующим дальнейшего изучения.

Одним из основных синдромов при заболеваниях тонкой кишки является синдром нарушенного всасывания (СНВ), который появляется при различных нарушениях пищеварения - полостного, пристеночного или мембранного, что приводит к нарушению обмена веществ. СНВ в той или иной мере присутствует при многих заболеваниях тонкой кишки, однако наиболее выражен он при целиакии [11, 24, 134].

В настоящее время благодаря применению иммунологических методов диагностики целиакия встречается гораздо чаще и ее распространенность в мире достигает 1% среди населения [7, 23, 24, 50, 60, 134, 149, 152, 166, 197].

Возникающая при целиакии атрофия ворсин слизистой оболочки тонкой кишки приводит к вторичному нарушению гидролиза углеводов за счет недостаточности ферментов. Клинические симптомы недостаточности ферментов тонкой кишки, как правило, появляются при употреблении в пищу продуктов, содержащих вещества, расщепление которых затруднено. Чаще к таким веществам относятся углеводы, содержащиеся в первую очередь в молочных продуктах, а также сахара и крахмалистые продукты. Имеются сведения об изменении активности лактазы при целиакии [8, 27, 29]. В то же время научных сведений о возможных изменениях активности других карбогидраз (глюкоамилазы, мальтазы, сахаразы) у больных

целиакией в литературе встречается мало [15]. Не проводилось исследований по изменению активности всех перечисленных кишечных ферментов у больных целиакией, соблюдающих аглютеновую диету (АГД) в течение длительного времени. Остается открытым вопрос о причинах сохранения некоторых клинических симптомов у больных целиакией, строго соблюдающих АГД и имеющих нормальное строение слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) [3, 31, 193].

Среди разнообразия лабораторных методов диагностики дисахаридазной недостаточности наиболее информативным («золотым стандартом») считается прямое определение активности дисахаридаз в биоптате СОТК [22, 169] по методу Далквиста.

Своевременное выявление дефицита кишечных карбогидраз определит возможность коррекции аглютеновой диеты, а также поможет спрогнозировать степень восстановления СОТК у больных целиакией.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить клиническое и прогностическое значение активности карбогидраз слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией.

ЗАДАЧИ РАБОТЫ

1. Изучить уровень активности карбогидраз (лактазы, мальтазы, сахаразы и глюкоамилазы) в слизистой оболочке тонкой кишки (СОТК) у больных целиакией в разные периоды лечения.
2. Выявить взаимосвязь между активностью кишечных ферментов и степенью атрофии СОТК.
3. Оценить взаимосвязь активности карбогидраз с уровнем специфических аутоантител при целиакии (антитела к тканевой трансглутаминазе класса IgA и IgG).
4. Определить взаимосвязь между активностью кишечных карбогидраз и длительностью соблюдения АГД.

5. Сравнить уровень активности кишечных карбогидраз у больных целиакией, имеющих нормальную гистологическую структуру СОТК, с контрольной группой.

НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

- Определены тип и частота дисахаридазной недостаточности у взрослых больных целиакией. Установлено, что у больных с впервые выявленной целиакией имеется дефицит карбогидраз.

- Выявлено повышение активности мальтазы, глюкоамилазы и сахаразы и отсутствие восстановления активности лактазы СОТК у больных целиакией, строго соблюдающих АГД.

- Установлена обратная зависимость показателей активности глюкоамилазы, мальтазы, сахаразы и лактазы от степени атрофии СОТК.

- Установлено повышение активности кишечных карбогидраз, не достигающее нормальных показателей, у большинства больных целиакией, строго соблюдающих АГД и имеющих нормальную гистологическую структуру СОТК.

- Активность глюкоамилазы, мальтазы и лактазы не зависит от длительности соблюдения АГД; активность сахаразы возрастает по мере увеличения продолжительности соблюдения диеты, лишенной глютена.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

- Полученные сведения об активности карбогидраз СОТК при целиакии диктуют необходимость динамического наблюдения за их уровнем и своевременной коррекцией выявляемых нарушений.

- Повышение активности дисахаридаз у больных целиакией, строго соблюдающих АГД, может служить дополнительным критерием наступления ремиссии и полноты восстановления структуры СОТК.

- Снижение активности мембранных ферментов у больных леченной целиакией с нормальной СОТК свидетельствует о необходимости контроля за качеством соблюдения АГД.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

- Соблюдение АГД приводит к восстановлению структуры СОТК и повышению ферментативной активности тонкой кишки у большинства больных целиакией.

- Уровень активности кишечных карбогидраз может служить новым диагностическим маркером атрофии ворсинок СОТК и глубины ремиссии целиакии.

- Карбогидразная недостаточность является основной причиной сохранения клинических симптомов (метеоризм, нарушения стула, боли и дискомфорт в животе) у больных целиакией, соблюдающих АГД.

Апробация диссертации

По результатам проведенной работы изданы 11 публикаций. Среди них 4 статьи в журналах, входящих в список, рекомендованный ВАК: в журнале «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология» - 1 статья, «Терапевтический архив» - 1 статья, «Доктор Ру» - 1 статья, «Эффективная фармакотерапия» -1 статья. На основании проведенных исследований оформлено 1 патентное изобретение №RUS2655205 от 16.03.2017года. Основные результаты и выводы, полученные в ходе проведения диссертационной работы доложены на Российских и зарубежных научно-практических конференциях: в 2012 году – на XII съезде НОГР (Москва); в 2012 -2019 гг. на ежегодном Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», в 2012-2019гг на ежегодной Сессии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии; 18 октября 2016 г. на 24-ой Объединённой Европейской Гастроэнтерологической неделе (United European Gastroenterology Week (UEGW)) в Вене (Австрия) и 28 октября

2017г на 25-й UEGW в Барселоне (Испания); на XV Ассамблее «Здоровье Москвы» 29 ноября 2016 г., V Российском конгрессе лабораторной медицины (12.09.2019), доклады на научно-практических конференциях для врачей в 2015, 2016, 2017, 2018 и 2019гг..

Апробация работы проведена «18» октября 2019 года.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 173 страницах, содержит обзор литературы, характеристику группы больных и описание методов исследования, главы с изложением собственных результатов, обсуждение результатов работы, выводы, заключение и практические рекомендации. Список литературы включает 215 источников (45 – отечественных и 170 - зарубежных). Работа иллюстрирована 30 таблицами и 27 рисунком.

В исследовании описано два клинических наблюдения.

Диссертация выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ МКНЦ имени А.С.Логинова ДЗМ) (директор центра – чл.-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор И.Е. Хатьков).

Этическая экспертиза

Обследование больных выполнялось строго в соответствии с алгоритмом обследования больных с целиакией, при наличии подписанного добровольного информированного согласия больного на проведение медицинских манипуляций.

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом Центрального НИИ гастроэнтерологии (в дальнейшем ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ) (протокол заседания Локального этического комитета № 5/2013 от 28.05.2013 года).

Глава I

Обзор литературы

1.1. Патогенетические аспекты ферментативной активности тонкой кишки

В последние годы увеличивается число заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе с поражением тонкой кишки, которые сопровождаются синдромом мальабсорбции [34, 105].

Вместе с тем появление различных гастроинтестинальных симптомов может быть связано с нарушением расщепления и всасывания углеводов [101].

В последние годы интерес научного сообщества вновь стали вызывать исследования по изучению активности кишечных ферментов при различных заболеваниях кишечника, как основной причине возникновения синдрома мальдигестии [13, 15, 58, 152, 168]. Кишечные карбогидразы, в особенности лактаза, оказались высоко чувствительными к органическим и функциональным нарушениям со стороны слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК), возникающим при заболеваниях ЖКТ. Ранее проведенные исследования, свидетельствуют о том, что заболевания кишечника сопровождаются нарушениями активности дисахаридаз СОТК в 30-80% случаев [15, 58, 168, 171].

В работе Климова Л.Я. с соавт. [15] показано, что из 149 детей с гастроэнтерологической патологией лактазная недостаточность наблюдалась у подавляющего большинства: при эрозивном гастродуодените - в 66,7% случаев, при язвенной болезни желудка – в 83,3%, при наличии поверхностного гастродуоденита – в 58,8%. Кроме того, в значительном проценте случаев лактазная недостаточность сопровождалась синдромом избыточного бактериального роста, который подтверждался водородным дыхательным тестом.

Тонкая кишка является местом наиболее интенсивного расщепления и всасывания всех пищевых субстратов, поступающих в желудочно-кишечный

тракт. В полости тонкой кишки при помощи ферментов поджелудочной железы, а также слюнных желез и желудка, пищевые вещества гидролизуются до олигомеров, данный этап имеет название полостное пищеварение. Этап мембранного пищеварения осуществляется на пристеночной слизи, гликокаликсе и мембране каемчатых энтероцитов с помощью кишечных ферментов, синтезирующихся энтероцитами СОТК [26]. Последующие процессы всасывания происходят при участии транспортных систем мембран энтероцитов.

В результате полостного пищеварения белки гидролизуются до аминокислот, жиры до моноглицеридов жирных кислот и глицерина, а углеводы до дисахаридов и глюкозы. Дальнейшие процессы гидролиза происходят на мембране энтероцитов с помощью ферментов, фиксированных на мембране, либо находящихся в слое слизи, прилежащей к мембране энтероцитов, деятельность которых связана в подавляющем большинстве с расщеплением и последующим всасыванием сложных углеводов, белков и липидов. Нарушение гидролиза углеводов, в отличие от гидролиза иных пищевых субстратов, вызывает выраженные клинические симптомы, в виде газообразования, урчания и гиперосмолярной диареи. Нарушение расщепления углеводов запускает процессы синтеза глюкозы, в том числе механизм глюконеогенеза, сопровождающийся повышенным распадом белка [19, 153].

Начальные этапы расщепления углеводов начинаются с полости рта при участии амилазы слюны и продолжаются в полости двенадцатиперстной кишки при участии амилазы секрета поджелудочной железы. В тонкой кишке, где расщепляется до 80% гликозидных связей, наиболее интенсивно происходит гидролиз углеводов с дальнейшимих всасыванием [37, 38].

Известный физиолог А.М. Уголев, впервые описавший мембранное пищеварение, установил, что расщепление углеводов происходит в двух зонах: в жидкой внутриполостной среде и в зоне щеточной каймы энтероцитов [38, 39, 40]. Проникновение субстратов из плотной фазы в

жидкую сопровождается их расщеплением под воздействием ферментов, а жидкая фаза также является местом, в которой происходит гидролиз углеводов [17].

Гидролиз крахмала и других полисахаридов в просвете кишки происходит до α-декстринов, мальтотриозы, мальтозы, изомальтозы, глюкозы. Данные олигосахариды, а также лактоза и сахароза, поступающие с пищей, расщепляются в пристеночном слое и на мембране энтероцитов за счет высокоспециализированных ферментов – глюкоамилазы, сахаразы, мальтазы, лактазы. Еще одним ферментом, обеспечивающим всасывание, является щелочная фосфатаза (ЩФ). Данный фермент синтезируется энтероцитами кишечника и участвует в транспорте через мембрану энтероцитов глюкозы и других мономеров, а также в реакциях фосфорилирования [20].

Изучение физиологии пристеночного пищеварения установило [12] наличие ферментативной активности не только на мембране энтероцитов, но и в примембранной зоне в слое пристеночной слизи, преимущественно за счет адсорбированных кишечных ферментов [20]. Ферменты слизистой оболочки и транспортные системы составляют единый комплекс, благодаря которому отсутствует конкуренция между продуктами ферментативного расщепления и транспортными каналами.

Перечисленные выше карбогидразы слизистой оболочки тонкой кишки являются экзогидролазами, они синтезируются в энтероцитах и затем встраиваются в мембрану, где расщепляют поступающие с пищей углеводы. При этом карбогидразы отщепляют остатки глюкозы, фруктозы или галактозы с одного конца молекулы.

При заболеваниях тонкой кишки изменяется расщепление и всасывание всех пищевых веществ, в том числе углеводов.

Можно выделить несколько основных причин нарушения расщепления углеводов. Наиболее изученная группа причин включает абсолютную или относительную, качественную или количественную недостаточность желез

пищеварительного тракта – слюнных и поджелудочной. Заболевания поджелудочной железы являются более изученными и включают наследственные (синдром Швахмана-Даймонда, муковисцидоз) и приобретенные заболевания (хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью, панкреатическая недостаточность после панкреатэктомии и резекции поджелудочной железы) [6].

Менее изученным фактором являются нарушения функции ферментов, участвующих в пристеночном пищеварении. Данные ферменты синтезируются и локализуются на слизистой тонкой кишки, к ним относят в том числе карбогидразы - лактазу, сахаразу, мальтазу, глюкоамилазу. При нарушении гидролиза углеводов нарушается химический состав химуса, а также изменяется pH, повышается осмотическое давление. Перечисленные изменения приводят к последующему нарушению процессов пищеварения и усиливают бактериальный рост в полости кишечника.

Более редкой причиной нарушения расщепления углеводов является изменение функции транспортных белков мембраны энтероцитов, принимающих участие во всасывании. Это может нарушать всасывание отдельных субстратов (врожденные), либо многих пищевых веществ (приобретенные – возникающие вторично при атрофии СОТК). Нарушение всасывания также может быть связано с нарушением внутриклеточного метаболизма (например, при абеталипопротеинемии) или с сосудистой дисфункцией (например, при интестинальной лимфангиэктазии) [5].

К основным карбогидразам, синтезируемым в слизистой оболочке тонкой кишки и ответственным за гидролиз большей части углеводов, поступающих с пищей, относятся глюкоамилаза, мальтаза, сахараза и лактаза. Данные ферменты обеспечивают расщепление крахмала, мальтозы, сахарозы и лактозы.

Крахмал – полисахарид, в котором моносахаридные остатки соединены α-глюкозидными связями. Это один из важнейших пищевых углеводов. Содержится в картофеле, злаках, бобовых и других растениях. Его

основными частями являются амилоза, имеющую спиральную структуру, и амилопектин, образованный разветвленными цепями. Амилоза представляет собой линейные цепочки с α-1,4-гликозидными связями, амилопектин имеет разветвленную структуру и α-1,6-гликозидные связи. Полостная амилаза не гидролизует α-1,6-гликозидные связи, однако расщепление крахмала приводит к образованию мальтозы. Мембранный мальтазно-глюкоамилазный комплекс расположен на мембране энтероцита и позволяет гидролизовать α-1,6-гликозидные связи крахмала, в том числе связи мальтоолигосахаридов и изомальтозы. Кроме того, потенциально, активность глюкоамилазы и мальтазы могут компенсировать активность панкреатической амилазы. При расщеплении амилазой (глюкоамилазой) крахмала происходит образование глюкозы и мальтозы.

Мальтоза - дисахарид, при гидролизе расщепляется на две молекулы моносахарида глюкозы. Мальтоза содержится в ферментированных продуктах, проростках злаков, солоде, расщепляется ферментом СОТК мальтазой.

Сахароза – дисахарид, при гидролизе сахаразой образует моносахариды глюкозу и фруктозу; содержится в небольших количествах в овощах, фруктах и сорго; расщепляется сахаразой.

Лактоза – дисахарид, содержащийся в молоке, при расщеплении которого лактазой образуется глюкоза и галактоза [19].

Сложные сахара, поступающие с пищей, проходят начальные этапы гидролиза при помощи α-амилазы слюны и поджелудочной железы, однако расщепление до мономеров, способных к всасыванию, происходит только под действием мембранных карбогидраз тонкой кишки. Таким образом, их общая активность обеспечивает организм глюкозой - основным компонентом энергетического обмена.

Часть карбогидраз синтезируется в виде комплексов и обладает перекрестной специфичностью, к ним относят глюкоамилазно-мальтазный комплекс и сахаразно-мальтазный комплекс. Например, глюкоамилаза (γ-

амилаза) расщепляет не только α-1,4-связи в молекулах крахмала и гликогена, но и α-1,6-глюкозидные связи, что обеспечивает комплементарное действие ферментов [36].

Сахаразно-изомальтазный комплекс первоначально синтезируется как гликопротеин и локализуется на мембране микроворсинок энтероцитов. Данный комплекс синтезируется в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме и представляют собой два димера, которые расщепляются на апикальной поверхности ворсинок энтероцитов до субъединиц – сахаразы и мальтазы [104]. Образовавшиеся ферменты осуществляют расщепление сахарозы и мальтозы.

Подобным образом действует глюкоамилазно-мальтазный комплекс, расщепляющий 1,4-гликозидные связи крахмала, образующиеся декстрины и дисахариды (мальтозу).

Карбогидразы обладают специфичностью ферментативного действия и при нарушении их синтеза или снижении активности развивается дисахаридазная недостаточность. Усвоение углеводов наиболее чувствительно в фазе мембранного пищеварения, поскольку ферменты полостного пищеварения не расщепляют углеводные димеры до мономеров (глюкозы), в связи с чем нарушение расщепления и всасывания углеводов относится к наиболее частой форме нарушения кишечного пищеварения (синдрому мальдигестии).

Несложно предположить, что заболевания ЖКТ, при которых возникает поражение слизистой оболочки тонкой кишки, могут характеризоваться развитием вторичной дисахаридазной недостаточности.

1.2 Виды ферментопатий, обусловленных недостаточностью кишечных карбогидраз

Высокая ценность сложных углеводов как основного источника энергии для организма обуславливает разнообразие ферментов, принимающих участие в их гидролизе.

Недостаточность карбогидраз СОТК может встречаться изолированно или в различных сочетаниях. Это недостаточность глюкоамилазы, мальтазная недостаточность, сахаразная недостаточность и лактазная недостаточность.

Одним из первых и необходимых для энергетического обмена углеводом, с которым сталкивается в своей жизни человек, является лактоза. Появление клинических симптомов после употребления грудного молока и молочных продуктов является наиболее легко диагностирумым состоянием, поэтому лактазная недостаточность наиболее хорошо изучена среди всех ферментопатий.

Лактазная недостаточность связана с недостаточной активностью фермента лактазы, расщепляющего молочный сахар (лактозу). Лактаза является β-галактозидазой, имеет название лактаза-флоризин гидролазы. Лактаза-флоризин гидролаза — это гликопротеид мембран микроворсинок энтероцитов [109]. Белок имеет две ферментные активности: лактазную (бета-D-галактозид гидролаза) и флоризингидролазную (гликозил-N-ацетилсфингозин глюкогидразы) и катализирует гидролиз бета-гликозидов и бета-галактозидов, к которым относится лактоза. По сравнению с остальными кишечными карбогидразами лактаза имеет наиболее низкую активность, с чем, возможно, связана более высокая частота возникновения и более яркая клиническая картина ее недостаточности [42, 164].

Есть данные, указывающие на то, что распространенность лактазной недостаточности может зависеть от расовой принадлежности и места проживания пациента. Например, в части стран Европы (Германия, Великобритания) лактазная недостаточность выявляется у 2-5% населения, а в Финляндии и на севере Франции – у 17% населения. Наиболее часто (от 50 до 100%) лактазная недостаточность встречается среди населения Африки и среди коренных народов Северной Америки, еще с более высокой частотой (от 90 до 100%) ее диагностируют у лиц, проживающих в странах Южной Азии [52, 110, 119, 186].

Распространенность лактазной недостаточности может значительно варьировать в разных этнических группах одной национальности. Так, в работе G. Flatz с соавт. [88] изучалась распространенность лактазной недостаточности в Германии. Исследование проведено с участием 1805 человек, в котором лактазная недостаточность выявлялась при помощи водородного дыхательного теста. При проведении первичной оценки результатов исследования, частота выявления лактазной недостаточности составляла 14,8% и не зависела от возраста, пола и уровня образования. Однако, при анализе данных, полученных при обследовании дедушек и бабушек испытуемых, обнаружены новые данные, согласно которым распространенность лактазной недостаточности отличалась в зависимости от областей и связанных с ними этнических групп: на северо-западе Германии частота выявления лактазной недостаточности составила 6-9%, на западе - 13-14%, в юго-западных областях – 23%, а на востоке - 22%.

В России частота лактазной недостаточности также различается в зависимости от национально-этнических различий. Среди русского населения лактазная недостаточность встречается у 16-18%, а среди малых народов Севера - гораздо чаще: среди ханты и манси -у 75%, среди бурят – у 50% [2, 14, 22, 78, 117, 183, 210].

Принято различать первичную (врожденную) и вторичную лактазную недостаточность [4, 14, 21, 143]. По степени выраженности ферментативной недостаточности различают гиполактазию - частичное снижение активности фермента, и алактазию - полное отсутствие фермента.

Первичная лактазная недостаточность обусловлена врожденной недостаточностью активности лактазы, которая развивается при неизмененной структуре СОТК, и может быть врожденной или конституциональной (развивается в течение первых лет жизни после прекращения грудного вскармливания) [141].

Врожденная лактазная недостаточность - аутосомно-рецессивное заболевание, которое развивается сразу после рождения ребенка [112],

встречается довольно редко, и при несвоевременной диагностике может быть причиной летального исхода [4]. Чаще лактазная недостаточность, выявляемая в первые дни после рождения, может быть следствием повреждения или нарушения созревания энтероцитов в результате длительной гипоксией плода и/или новорожденного [44], в связи с чем выделяют так называемую транзиторную лактазную недостаточность недоношенных.

При врожденном дефиците лактазы ферментативная активность очень низкая, либо полностью отсутствует [205]. Основными симптомами являются водянистая диарея, повышенное газообразование и отсутствие аппетита, начиная с первых дней после рождения, с началом грудного вскармливания. Симптомы исчезают после исключения из рациона лактозы. При изучении данного вида патологии установлено, что характерной особенностью лактазной недостаточности в данном случае является очень низкий уровень лактазофлоризин гидролазы, фермента-предшественника лактазы [178]. При этом активность других дисахаридаз и гистологическое строение эпителия тонкого кишечника являются нормальными [201]. Большинство случаев врожденной лактазной недостаточности описаны в Финляндии [201]. В то время как лактазная недостаточность взрослых (при котором активность лактазы снижается уже после прекращения грудного вскармливания), достаточно широко распространен во всем мире [201]. Врожденный вариант лактазной недостаточности может диагностироваться на основании выявления генотипа CC гена 13910 C/T [209].

Именно с генетическим полиморфизмом локуса C/T-13910 связано сохранение или снижение синтеза лактазы. Он состоит из замены в последовательности ДНК, которая регулирует ген лактазы. Генотип CC коррелируют с лактазной недостаточностью, в то время как TT-генотип с сохранением лактазной активности [109].

Генетическими причинами лактазной недостаточности являются мутации, приводящие к заменам отдельных аминокислот, что препятствует

нормальному созреванию и функционированию лактазы [57, 201]. Возможно наследование одновременно нескольких мутаций гена лактазы в различных вариантах. Описаны тяжелые формы лактазной недостаточности, которые имеют смешанное гетерозиготное или гомозиготное наследование [80].

Конституциональная лактазная недостаточность также проявляется с раннего детского возраста, развиваясь в течение нескольких лет после прекращения грудного вскармливания, либо в детском возрасте. Большая часть представителей негроидной и монголоидной расы имеет данную форму лактазной недостаточности [94].

Вторичная лактазная недостаточность возникает за счет снижения активности лактазы в поврежденных энтероцитах СОТК. Вторичная лактазная недостаточность может сопровождать болезнь Крона, целиакию, возникать после резекции части тонкой кишки, при паразитарных инвазиях, после перенесенных кишечных инфекций и при энтеропатиях различной этиологии [41, 43, 58].

Еще одной из форм лактазной недостаточности является лактазная недостаточность «взрослого типа». Данным типом патологии страдает около 70% населения в мире, и он характеризуется снижением активности лактазы ниже критического уровня в возрасте от двух до пяти лет [48, 82]. Частота лактазной недостаточности «взрослого типа» также варьирует в разных этнических группах. Например, в Азии частота ее встречаемости колеблется от 80% до 100%, в Африке – от 70% до 95%, в США от 15% до 80%, а в странах Европы - от 15% до 70% [52, 55, 109].

Исследование, проведенное в Финляндии [121], показало различия между врожденной лактазной недостаточностью и лактазной недостаточностью «взрослого типа», связанные с разными генетическими вариантами. Врожденная лактазная недостаточность связана с аутосомно-рецисивным наследованием и снижает уровень лактазофлоризин гидролазы за счет нарушения матричной РНК, в то время как лактазная недостаточность

«взрослого типа» связана с полиморфизмом, определяющим уровень транскрипции гена лактазы в клетках кишечника.

На выраженность клинических симптомов при лактазной недостаточности могут оказывать влияние такие факторы как количество лактозы в рационе, время ороцекального транзита, распределение кишечной микрофлоры и ее способность к ферментации лактозы [214], чувствительность кишечника к химическому и механическому воздействию, а также психологические факторы [38, 200]. Изменения состава и функционирования кишечной микробиоты может приводить к увеличению расщепления лактозы при увеличении роста бактериальной флоры. Повышение активности микробной β-галактозидазы при этом может рассматриваться как причина уменьшения симптомов непереносимости лактозы [57, 184].

Тщательный сбор анамнеза, направленный на выяснение пищевых интолерантностей, а также результаты водородного дыхательного теста являются основой для диагностики дефицита лактазы у взрослых.

Второй наиболее изученной ферментопатией тонкой кишки является ***сахаразная недостаточность***.

Дефицит сахаразы может быть обусловлен повреждением СОТК при заболеваниях тонкой кишки, либо возникать в результате наследственной предрасположенности [70, 150, 151].

Впервые врожденный дефицит сахаразы был описан в 1960-х годах. Данная патология была изучена у детей, у которых после введения прикорма в виде сахаросодержащих продуктов появлялась диарея, жидкий стул и рвота [99]. При несвоевременной постановке диагноза развивался метаболический ацидоз, обезвоживание, гиперкальциемия, возникала задержка роста и развития. Данная патология выявлялась преимущественно у народов Аляски и Гренландии [195].

В настоящее время врожденную сахаразную недостаточность связывают с возникновением мутаций, которых в настоящее время

насчитывают около 26 (более частыми являются четыре из них), и наличие которых обуславливает возникновение дефицита данного фермента [172]. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, однако клинические проявления заболевания возможны, как у гомозиготных носителей признака, так и у гетерозиготных. В последнем случае имеются клинические проявления сахаразной недостаточности умеренной степени выраженности [76].

Для подтверждения гипотезы влияния генетической предрасположенности на возникновение первичной сахаразной недостаточности группой ученых из Канады исследована популяционная когорта инуитов (коренных жителей Северной Америки), среди которых недостаточность переваривания сахаразы и изомальтазы может достигать 5-10%. Проведенное исследование показало, что ген SI c.273_274delAG может вызывать тяжелую мальабсорбцию изомальтозы и сахарозы. В связи с этим наличие данного гена считают одной из возможных причин возникновения непереносимости сахарозы [138].

Также описан случай врожденной сахаразно-изомальтазной недостаточности у 3 детей в Китае [95]. Авторы указывают на то, что данное заболевание крайне редко встречается в мире, и диагноз первичной сахаразно-изомальтазной недостаточности в Китае они описывают впервые.

Таким образом, в мире описаны единичные случаи наследственной сахаразной недостаточности [155].

Вторичная недостаточность сахаразы может быть связана с заболеваниями тонкой кишки, в том числе с целиакией [128], а также с инфекционными энтеритами вирусной или бактериальной этиологии [114]. В данном случае недостаточность ферментов связана с повреждением энтероцитов, имеет транзиторный характер и тенденцию к восстановлению при излечении основного заболевания.

В литературе практически отсутствуют данные по анализу сочетанной недостаточности нескольких дисахаридаз. Имеющиеся публикации

значительно варьируют по объемам выборок, возрасту обследуемых, и интерпретации полученных результатов.

Например, в исследовании Nina A. [157] описано только три случая мальабсорбции лактозы, сахарозы и фруктозы среди младенцев, у которых основной жалобой являлась рвота.

В исследовании R. Keane с соавт. [116] изучалась активность лактазы и сахаразы по методу Далквиста у 477 пациентов из Ирландии. Биопсийный материал был получен из трех отделов тонкой кишки: чуть ниже луковицы 12-перстной кишки, из нижней горизонтальной части 12-перстной кишки и из тощей кишки. Полученные результаты показали повышение активности ферментов от проксимальных к дистальным отделам. Отмечена наиболее низкая активность лактазы в группе пациентов в возрасте от 3 до 12 лет. С повышением возраста выявлена тенденция к повышению активности лактазы и сахаразы.

Несколько чаще встречаются сообщения о нарушении всасывания фруктозы и сорбита, уровень которых определяют посредством дыхательного водородного теста. Исследование группы пациентов с неспецифическими абдоминальными жалобами, показало, что у 34% имеется лактазная недостаточность, у 61% мальабсорбция фруктозы и у 91% - мальабсорбция сорбита. Коррекция терапии в виде элиминационной диеты, с учетом полученных результатов, привела к улучшению самочувствия больных в 77% случаев. В результате проведенного исследования авторами сделан вывод, что при наличии неспецифических жалоб на повышенное газообразование и нарушение стула необходимо исключить дефицит и других кишечных ферментов, кроме лактазы [64].

Активность ферментов ***глюкоамилазы и мальтазы*** имеют высокую значимость в связи со значительным содержанием крахмала в пище человека.

Гидролиз крахмала обеспечивается амилазой, вырабатываемой слюнными железами, поджелудочной железой, а также, слизистой оболочкой

тонкой кишки. При этом активность глюкоамилазы СОТК, по некоторым данным, обеспечивает гидролиз до 40% связей крахмала.

Возможности развития биохимии позволили A. Dahlqvist и G.Semenza [51, 75] в 1960-х годах выделить активность кишечной мальтазы. Использование этого метода определяет общую активность мальтазы в биоптате СОТК.

В настоящее время выделено 4 разных фракции мальтазы, имеющих разную пептидную структуру [67, 154]. Одна из активных фракций мальтазы работает в составе сахаразно-изомальтазного комплекса, другая – в составе мальтазно-глюкоамилазного комплекса, что подтверждено работами по секвенированию генома человека [153].

В связи с различной структурой фракций мальтазы ее активность сложно связать с наследственными причинами. Вторичная недостаточность мальтазы возникает в результате существенного повреждения СОТК. Как правило, она диагностируется совместно со снижением активности глюкоамилазы и сахаразы, в комплексе с которыми мальтаза синтезируется и обеспечивает непрерывный пищеварительно-транспортный конвейер.

Таким образом, данных об изучении кишечных карбогираз в настоящее время недостаточно. Наиболее изученными являются лактаза и сахараза. В тоже время работ, посвященных исследованию мальтазы и глюкоамилазы недостаточно как в отечественной, так и в зарубежной литературе.

Активность глюкоамилазы по данным литературы проанализирована в небольшом количестве исследований. Согласно представленным данным становится ясно, что у младенцев активность амилазы ЖКТ обеспечивается большей частью глюкоамилазой СОТК [189], в связи с чем определяется низкая доступность переваривания крахмалистых продуктов – до 30% крахмала у младенцев достигает толстой кишки и ферментируется микрофлорой толстой кишки. При изучении литературы найдены единичные работы по исследованию активности глюкоамилазы у детей и взрослых пациентов. Однако частота встречаемости недостаточности глюкоамилазы

среди взрослого населения, страдающего заболеваниями гастроэнтерологического профиля, может выявляться нередко. В исследовании El-Chammas [84] частота выраженной недостаточности глюкоамилазы достигала 25% среди больных детского возраста. При этом было отмечено, что по наличию жалоб (боли и вздутие живота, рвота) сложно дифференцировать недостаточность той или иной из исследованных карбогидраз, а именно глюкоамилазы, лактазы, сахаразы. Кроме того, более половины детей имели сочетанную недостаточность карбогидраз.

1.3. Клинические проявления недостаточности кишечных карбогидраз

Недостаточность кишечных карбогидраз неразрывно связана с развитием синдрома мальдигестии. Под синдромом нарушенного пищеварения (или мальдигестией) подразумевают комплекс симптомов нарушений со стороны кишечника, которые появляются при неполном расщеплении пищевых веществ, возникающих при недостаточности пищеварительных ферментов, в том числе участвующих в мембранном пищеварении.

Имеется ряд патологических состояний, при которых может возникать недостаточность кишечных карбогидраз. К ним относятся: пищевая аллергия, воспалительные заболевания кишечника, инфекционные поражения тонкой кишки (лямблиоз, вирусные инфекции), синдром избыточного бактериального роста, иммунодефицитные состояния и др. [1, 115, 148, 215].

Проведены исследования, указывающие на снижение активности кишечных карбигидраз у больных сахарным диабетом [119]. Как правило, лечение основного заболевания приводит к восстановлению активности кишечных ферментов. Исключение составляют врожденные дефицитные состояния.

Клинические проявления недостаточности кишечных дисахаридаз сходны между собой, а различия касаются лишь связи между употреблением

продуктов, содержащих те или иные углеводы и появлением клинических симптомов.

Ранее проведены работы, указывающие на повышение активности сахаразно-изомальтазного комплекса через 12 часов после употребления в пищу сахаросодержащих продуктов [66].

Основными клиническими симптомами дисахаридазной недостаточности являются: водянистая гиперосмолярная диарея, а также урчание, вздутие, метеоризм и боли в животе [77, 106, 117]. При этом диета с исключением углеводов, причастных к клинической симптоматике, улучшает состояние пациентов.

Появление данных симптомов обусловлено наличием непереваренных углеводов в кишечнике, где они играют роль субстрата для бактериальной флоры и осмотически увеличивают поступление воды в просвет кишки. В результате стул меняет свою консистенцию, становится водянистым и пенистым. Нерасщепленные углеводы усваиваются микрофлорой тонкого и толстого кишечника с образованием большого количества органических кислот и углекислого газа, вследствие чего снижается pH кала и стул приобретает кислый запах.

Имеется определенная зависимость выраженности симптомов от количества непереваренных углеводов, попадающих в нижележащие отделы кишечника. Однако клиническая симптоматика также может быть обусловлена индивидуальной чувствительностью [103], скоростью опорожнения желудка, моторикой кишечника, а также составом бактериальной флоры толстой кишки. У детей вследствие более короткой длины кишечника и сниженной резервной емкости толстой кишки чувствительность к непереваренным углеводам более выражена [202]. С возрастом интенсивность симптомов, как правило, снижается.

Клинические проявления недостаточности углеводов ограничиваются не только желудочно-кишечным трактом. Известным фактом является снижение минеральной плотности костной ткани при лактазной

недостаточности, связанное с ограничением молочных продуктов при соблюдении элиминационной диеты. Так, в работе Laaksonen M.M. с соавт. [125] отмечена потеря костной массы среди мужчин в возрасте от 20 до 29 лет, находившихся под наблюдением в течение 12 лет и соблюдающих аглютеновую диету, которую авторы связали с наличием лактазной недостаточности «взрослого типа».

Таким образом, клинические проявления недостаточности кишечных карбогидраз неспецифичны и могут расцениваться как синдром нарушенного пищеварения и всасывания, что затрудняет постановку правильного диагноза и существенно снижает эффективность лечения данной категории больных.

1.4. Методы диагностики ферментативной активности тонкой кишки

Существуют различные методы определения активности кишечных ферментов. Ранее использовались такие методы как измерение pH кала, радиологический метод, нагрузочные тесты с углеводами, в настоящее время чаще применяют хроматографическое исследование кала, водородный дыхательный тест, генетическое исследование, определение дисахаридаз в биоптатах тонкой кишки.

Измерение pH кала проводится путем измерения pH кала без нагрузки и после нагрузки углеводами. При имеющейся недостаточности ферментов определяется выраженное закисление кала, которое обусловлено расщеплением невсосавшихся углеводов микрофлорой кишечника и выделением большого количества жирных кислот [102]. Однако данный метод не является достаточно специфичным. Поэтому полученные результаты необходимо рассматривать только в совокупности с клиническими и лабораторными данными.

В 1960-х годах был разработан радиологический метод выявления дисахаридазной недостаточности. Основу метода составляет рентгенологическое исследование скорости пассажа бария по тонкой кишке

совместно с субстратом изучаемого фермента. Одной из работ, демонстрирующих эффективность данной методики, является исследование Law J. с соавт., в котором у пациентов с доказанной по биопсии дисахаридазной недостаточностью (мальтазной, сахаразной, лактазной) проводилось рентгенологическое исследование пассажа бариевой взвеси по тонкой кишке совместно с 25 гр. лактозы или другого исследуемого дисахарида [127]. Полученные через 45-60 минут рентгенологические снимки, указывали на ускорение пассажа бария по тонкой кишке с признаками осмотической диареи. Данный способ исследования был рекомендован как достаточно безопасный, простой и дешевый в исполнении. В дальнейшем, в связи с усовершенствованием эндоскопических методов и появлением других способов исследования, данная методика почти перестала использоваться в клинической практике.

Еще одной из наиболее широко распространенных ранее методик определения дисахаридазной недостаточности являются нагрузочные пробы с тестовым веществом и последующим определением продуктов его расщепления (чаще всего глюкозы) в сыворотке крови [26]. Нагрузочные пробы с дисахаридами заключаются в определении уровня глюкозы в сыворотке крови больного, взятой натощак. После этого пациент принимает 50 гр. лактозы (мальтозы или сахарозы) и в течение 3 часов каждые 15 минут в сыворотке крови фиксируют колебания уровня глюкозы. Низкий прирост глюкозы говорит о нарушении активности соответствующего фермента.

Именно в такой последовательности проводится тест на переносимость лактозы, проведение которого заключается в приеме 50 г лактозы, растворенной в воде. Образцы капиллярной крови исследуются для определения сывороточной концентрации глюкозы через 5, 10, 15, 30, 45, и 60 минут. В случае повышения уровня сывороточной глюкозы на 1,4 ммоль/л и выше фиксируется переносимость лактозы [80].

Одним из наиболее точных методов по исследованию кишечного пищеварения и всасывания является прямой (перфузионный) метод.

Методика заключается во введении раствора дисахаридов в тощую кишку пациента по перфузионному зонду с последующей аспирацией содержимого из нижележащих отделов кишки. Результаты перфузии определяются по разности содержания дисахарида во вводимом и аспирируемом растворе [25]. Однако этот метод не получил широкого распространения вследствие трудоемкости использования.

Для диагностики нарушения всасывания в тонкой кишке ранее широко использовалась проба с Д-ксилозой, поскольку Д-ксилоза не расщепляется и не усваивается организмом, а полностью выводится с мочой в неизмененном виде [28]. В настоящее время необходимость в проведении данного теста отпала.

В настоящее время наиболее популярным методом исследования активности ферментов является дыхательный водородный тест. Метод основан на определении концентрации выдыхаемого водорода после приема субстрата исследуемого углевода – лактозы, сахарозы или мальтозы [62, 89, 181].

Разновидности дыхательного водородного теста являются одними из наиболее распространенных методик и широко используются к клинической практике [63, 73]. Данные методы также рекомендованы для определения степени мальабсорбции [94]. В основе тестов лежит способность микрофлоры кишечника метаболизировать нерасщепленные углеводы (сахарозу, крахмал, лактозу и пр.) с выделением водорода, метана и коротких жирных кислот [45, 96, 161]. Например, при стандартной схеме исследования уровня лактазы после измерения базального уровня водорода в выдыхаемом воздухе, больной принимает 25 гр. лактозы, растворенной в 250 мл воды [94]. Результаты концентрации выдыхаемого водорода определяются на нулевой минуте (базальный уровень, до нагрузки), а затем на 15-ой, 30-ой, 60-ой, 90-ой и 120-ой минуте после приема нагрузочной дозы.

Водородные дыхательные тесты могут проводиться с различными углеводными субстратами: с лактозой, лактулозой, сахарозой, Д-ксилозой, фруктозой, сорбитом [172].

Однако, при проведении дыхательного водородного теста, следует учитывать возможность получения как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. При наличии значительного микробного обсеменения в тонкой кишке (синдроме избыточного бактериального роста - СИБР) микрофлора усиленно расщепляет углеводные субстраты, что приводит к резкому повышению концентрации выдыхаемого водорода и ошибочному выявлению мальабсорбции того или иного углевода [145]. Низкая колонизация кишечника микробиотой и недостаточное расщепление углеводов, а также нарушение моторики тонкой кишки с быстрым пассажем кишечного содержимого или наличие короткой тонкой кишки после перенесенных операций на кишечнике, может приводить к ложноотрицательным результатам водородного дыхательного теста [69].

Подтверждением данному факту может служить исследование Nucera G. с соавт. [159] которые при обследовании 98 пациентов с СРК, у 64 (65%) выявили СИБР, а также нарушение абсорбции лактозы, фруктозы и сорбита с помощью дыхательного водородного теста. После проведенного лечения антибактериальными препаратами и повторного теста через 1 месяц выявлено отсутствие СИБР, а также значительное снижение количества пациентов с мальабсорбцией лактозы, фруктозы, сорбита (17% против 100%, 3% против 62% и 10% против 71%, соответственно; $p<0,0001$) по сравнению с ранее полученными результатами. Таким образом, авторы подтвердили связь между частотой ложноположительных результатов дыхательного водородного теста и наличием СИБР тонкой кишки.

Несмотря на данные особенности, водородный дыхательный тест широко используется в клинической практике для диагностики дефицита кишечных ферментов при различных заболеваниях кишечника. Например, в исследовании Barrett J.S. с соавт. определялась мальабсорбция лактозы и

фруктозы в группе больных с заболеваниями кишечника [54]. При проведении дыхательного водородного теста исследователи отмечали высокую частоту мальабсорбции лактозы у больных болезнью Крона (у 42% из 91 больных), язвенным колитом (у 40% из 56 больных) и несколько реже у больных с нелеченой целиакией (у 10% из 79 больных). Нарушение всасывания фруктозы выявлено при болезни Крона в 61%, при язвенном колите в 42%, при нелеченой целиакии – в 34%, при функциональных заболеваниях кишечника– в 45% (из 201 больного). В качестве группы контроля обследовались здоровые добровольцы, без каких-либо клинических проявлений заболеваний. При проведении водородного дыхательного теста в группе добровольцев выявлена мальабсорбция лактозы в 18% случаев, а мальабсорбция фруктозы в 38%. Учитывая высокий процент выявления дефицита ферментов, расщепляющих углеводы, среди условно здоровых лиц, авторами высказано предположение, что склонность к мальабсорбции углеводов может являться нормальным физиологическим явлением. При этом авторы ставят под сомнение высокую распространённость лактазной недостаточности у больных нелеченой целиакией. Противоречивые данные о низкой частоте мальабсорбции углеводов при нелеченной целиакии требуют продолжения обследования.

Использование этими же авторами полуколичественного метода с вычислением площади под ROC-кривой и тщательным отбором групп пациентов, позволил установить, что указанный метод не уступает в выявлении недостаточности переваривания углеводов качественному методу[53]. В работе установлено, что среди 87 больных, страдающих болезнью Крона, у 42% выявлена мальабсорбция фруктозы, что достоверно выше, чем у пациентов с функциональными нарушениями кишечника (33%) и контрольной группы (24%), ($p<0,02$). Среди 59 больных с язвенным колитом также чаще наблюдалась мальабсорбция другого дисахарида - лактозы (у 38%), которая достоверно чаще фиксировалась у больных с воспалительным заболеванием кишечника, чем в группе с функциональными

заболеваниями кишечника (18%) и в группе контроля (18%). Авторы полагают, что применение полуколичественного водородного дыхательного теста поможет вычислить минимально возможное к употреблению количество углеводов, а также избежать ложноположительных и ложноотрицательных результатов, особенно среди пациентов с непереносимостью фруктозы и лактозы.

Также имеются сравнительные исследования по определению диагностической точности теста переносимости лактозы и лактозного водородного дыхательного теста, которые указывают на высокую чувствительность и специфичность обоих методов. Общая чувствительность для дыхательного водородного теста в данной работе составила 0,88 (доверительный интервал - ДИ, 0,85–0,90), а специфичность - 0,85 (ДИ 0,82–0,87). Тест на переносимость лактозы имел чувствительность 0,94 (ДИ 0,9–0,97), а специфичность - 0,90 (ДИ 0,84–0,95) [68].

Одним из наиболее точных тестов, применяемых для диагностики дисахаридазной недостаточности, считается тест с использованием изотопа ^{13}C-лактозы [72], поскольку данная методика практически не зависит от степени активности кишечной микробиоты. Достаточно высокая чувствительность (84%) и специфичность (96%) данного теста сопоставима с другими методами [108]. Однако данный метод имеет ограничение, связанное с необходимостью соблюдения определенных условий при получении изотопов и достаточно высокой стоимостью обследования [33, 83].

Аналогичный тест с использованием изотопа ^{13}C-сахарозы применялся для диагностики врожденной сахаразно-изомальтазной недостаточности [175, 176, 177], и зарекомендовал себя как точный и неинвазивный метод. Однако, как и предыдущий тест, имеет сходные ограничения для широкого использования.

Среди многообразия лабораторных методов диагностики дисахаридазной недостаточности наиболее информативным («золотым

стандартом») считается прямое определение активности карбогидраз в биоптате слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) [21, 22]. Методика, разработанная А. Далквистом в 1962 году, [74] заключается в определении активности ферментов в гомогенизированном биоптате слизистой оболочки тонкой кишки с использованием в качестве субстрата простых или сложных углеводов (крахмала, мальтазы, сахаразы, лактазы). Метод является количественным и точно определяет активность ферментов, участвующих в мембранном расщеплении углеводов. По сравнению с дыхательным тестом, данный метод является более точным в связи с возможностью отсутствия влияния иных факторов, не связанных с выявляемым заболеванием, на полученный результат [147]. Кроме того, при повторных исследованиях метод может более точно определять динамику изменения активности ферментов.

Однако, при проведении теста имеется зависимость активности ферментов от места взятия биоптата и глубины. Поскольку имеются данные, что у детей активность кишечных ферментов зависит не только от места расположения вдоль продольной оси тонкой кишки (тощая- подвздошная кишка), но также может отличаться по вертикальной оси, т.е. на апикальной вершине и в глубине крипт [144]. Поэтому активность кишечных карбогидраз в поверхностно взятом биоптате может быть значительно выше, чем взятом из глубоких слоев СОТК. Существенное влияние на полученный результат ферментативной активности может оказывать также количество энтероцитов в полученном биоптате [148].

В работе Amiri M. и соавт. [46] определено соотношение ферментов тонкой кишки и общего содержания белка в биоптатах методом иммунопреципитации. В результате проведенного исследования выявлено содержание сахаразо-изомальтазы в объеме 8,2%, мальтазо-глюкоамилазы в 2,7% и содержание лактазы в 1,4% от общего белка щеточной мембраны энтероцитов. Данные показатели позволяют определить степень содержания фермента при функциональном состоянии СОТК и при патологических

процессах СОТК, независимо от потери функции исследуемых ферментов и изменений экспрессии фермента энтероцитами, но не позволяют судить об активности ферментов.

Одной из разновидностей метода определения активности ферментов в СОТК является экспресс-тест для определения активности лактазы в биоптате из слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки [122]. Данная методика позволяет быстро и достаточно точно выявить лактазную недостаточность различной степени тяжести от легкой до тяжелой.

В исследовании Furnari M. проведено сравнение экспресс-теста и водородного дыхательного теста в диагностике лактазной недостаточности и эффективности назначения безлактозной диеты [93]. Исследование подтвердило большую чувствительность экспресс-теста по сравнению с дыхательным, что позволило назначить безлактозную диету. В то же время отмечается, что более экономически выгодным является проведение водородного дыхательного теста.

В настоящее время получил широкое распространение метод выявления лактазной недостаточности путем определения гена персистирования лактазы. Однако изолированное применение данного метода не дает информации об активности фермента и состоянии мембранного пищеварения пациента [79], в связи с чем требуется сочетание генетического теста с тестом, определяющим активность фермента в СОТК в конкретный момент времени.

Таким образом, имеются разные методики определения ферментативной активности СОТК. Однако все они имеют свои ограничения, связанные с инвазивностью процедуры, трудностью проведения, а также различной специфичностью и чувствительностью. Наиболее информативным остается метод определения активности ферментов непосредственно в биоптате, полученном из слизистой оболочки – метод Далквиста. Хотя и его применение требует точности взятия биоптата и тщательности воспроизведения авторской методики.

1.5 Особенности ферментативной активности тонкой кишки при целиакии

Последние десятилетия ознаменовались прорывом в изучении патогенеза целиакии. Повышенный интерес к заболеванию вызван в первую очередь его высокой распространенностью в мире [132, 208]. Ранее традиционно считалось, что распространенность целиакии в мире затрагивает преимущественно страны Европы и Америки, а представители коренного населения Японии и Китая не страдают этим заболеванием. Однако последние данные указывают на возможную ошибочность этого предположения. Эпидемиологическое исследование, проведенное в Китае, показало достаточно высокую распространенность гаплотипов HLADQ2 (18,4%) и HLADQ8 (8,0%), характерных для больных целиакией. Более высокая частота данных генетических маркеров отмечалась в северных и более низкая в южных районах, где исторически большую часть рациона питания составляет рис. [212].

Известно, что при целиакии в равной степени страдают процессы пищеварения и всасывания. Достаточно хорошо изучены панкреатическая недостаточность, синдром избыточного бактериального роста, дефицит фолиевой кислоты, витамина В12, железа, а также нарушение обмена кальция и витамина Д. Ключевую роль в восстановлении нарушенного обмена веществ играет соблюдение аглютеновой диеты (АГД) [137].

Клинические проявления при целиакии зависят как от степени повреждения слизистой оболочки тонкой кишки и ее возможности осуществлять функции пищеварения и всасывания, так и от степени аутоиммунной агрессии.

Имеется немало исследований, посвященных изучению аутоиммунных процессов и различных аспектов патогенеза при целиакии. Однако, несмотря на полученные данные, остаются вопросы, на которые до сих пор не найдены

ответы. Отсутствуют точные сведения о причинах появления первых клинических симптомов заболевания в разные возрастные периоды жизни. Остается не ясным вопрос взаимосвязи выраженности клинических проявлений со степенью поражения слизистой оболочки тонкой кишки. Сложным для понимания остается проблема персистенции клинических симптомов у больных, строго соблюдающих АГД и имеющих восстановленную СОТК.

1.5.1. Активность кишечных карбогидраз при целиакии

Нетрудно предположить, что изменения, возникающие при целиакии и приводящие к повреждению энтероцитов, в первую очередь отражаются на функциональной способности тонкой кишки осуществлять процессы мембранного пищеварения. Поэтому изменение ферментативной активности кишечных ферментов неизбежно будет усугублять имеющиеся при целиакии нарушения. Однако, исследований, посвященных изучению кишечных карбогидраз при целиакии крайне мало и все они, в основном, касаются изучения активности кишечных ферментов в детском возрасте.

В одной из ранних работ O'GradyJ.G. с соавт. [160] с помощью биохимического метода изучалась активность лактазы, сахаразы и щелочной фосфатазы в биопсиях СОТК у 81 пациента с целиакией. Отмечалось, что активность лактазы и сахаразы может снижаться с увеличением степени повреждения СОТК.

Снижение активности кишечных ферментов при возникновении воспалительных или других повреждений двенадцатиперстной кишки отмечали в своей работе J.M.Langman и R. Rowland [126]. По их мнению, даже при минимальном повреждении СОТК наиболее всего страдает активность лактазы.

Некоторые исследователи полагают, что только активность щелочной фосфатазы слизистой оболочки тонкой кишки может играть роль показателя регенеративной активности энтероцитов, которая повышается по мере восстановления гистологической структуры СОТК в отличие от других дисахаридаз [169]. Авторами была проанализирована ферментативная активность у больных до и после соблюдения АГД. Отмечено восстановление активности сахаразы, мальтазы и лактазы при восстановлении гистологической картины СОТК, что сочеталось с повышением активности щелочной фосфатазы. В связи с этим, авторы предлагали использовать величину активности щелочной фосфатазы тонкой кишки как маркер восстановления СОТК у больных целиакией, соблюдающих АГД.

В исследовании J.Mercer с соавт., проведенном в 1990 году также определялась активность пептидаз и дисахаридаз гистохимическим методом у больных целиакией [142]. Выявлено снижение активности лактазы, трегалазы и мальтазы в соответствии со степенью атрофии СОТК. На основании проведенных исследований авторы сделали вывод о хорошей диагностической ценности исследования и отметили, что снижение активности лактазы может являться быстро развивающимся симптомом при повреждениях СОТК.

Общее снижение дисахаридаз и активности щелочной фосфатазы слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у детей с целиакией отмечает в своей работе Prasad K.K. с соавт. Снижение активности лактазы, сахаразы и щелочной фосфатазы хорошо коррелировало с гистологической степенью повреждения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у детей с целиакией [169]. Наиболее значимое снижение активности исследуемых ферментов отмечалось у больных с выраженной атрофией (Марш 3В и Марш 3С). Однако средние уровни активности этих ферментов у больных с менее выраженными изменениями СОТК (Марш 3А и Марш 2) почти не отличались от контрольной группы. Тем не менее, авторами был

установлен факт снижения всех исследованных ферментов при нелеченной целиакии у детей, а исследование активности дисахаридаз было рекомендовано в качестве дополнительного критерия оценки тяжести гистологического поражения СОТК.

По данным работы Reed RC и соавт. [173] у детей гистологические изменения СОТК, такие как укорочение ворсинок, повышение числа интраэпителиальных лимфоцитов и признаки воспалительных изменений, предсказывали дефицит дисахаридаз (лактазы, сахаразы и мальтазы) на 81,4% положительного прогностического значения. Таким образом, исследователи считают, что в случае целиакии или иного повреждения СОТК, показано исследование активности дисахаридаз. Исследователи отмечают высокую взаимную зависимость активности ферментов между собой. Отмечено, что при нормальных показателях лактазы предсказывается сохранные показатели других карбогидраз СОТК – сохранение активности сахаразы, палатиназы и мальтазы, что характеризуется отрицательным прогностическим значением (97,7%).

Работа, проведенная Nieminen U. и соавт., выявила факт выраженного снижения активности дисахаридаз у больных целиакией с выраженной атрофией ворсин. В их исследовании предполагается, что нормальные значения активности кишечных карбогидраз СОТК вообще не встречаются при тяжелой степени атрофии [156].

В работе Kuchay R.A. и соавт. [118] проанализирована частота встречаемости сочетания целиакии и генетически подтвержденной лактазной недостаточности «взрослого типа». Определено, что выявление C/C- и G/G-генотипов лактазной недостаточности «взрослого типа» встречается с одинаковой частотой как в группе детей с целиакией, так и в группе контроля. При этом в группе детей с целиакией достоверно чаще наблюдалась лактазная недостаточность по сравнению с детьми контрольной группы, независимо от генотипа ($p < 0,05$). В контрольной группе выявлена

высокая активность лактазы у детей с генотипами C/T + G/A по сравнению с C/C + G/G ($P < 0,05$).

Имеются работы, в которых исследователи для выявления степени атрофии СОТК рекомендуют проведение дыхательного водородного теста с сорбитом, значения которого, по их мнению, хорошо коррелируют со степенью атрофии [204].

Исследование J. Mercer [142] также проводилось с целью изучения активности ферментов щеточной каймы энтероцитов. В обследовании приняло участие 34 пациента с впервые выявленной целиакией и 37 больных, соблюдающих АГД. Активность дисахаридаз и пептидаз определялась биохимическим методом путем окраски гистологических препаратов. Выявлено снижение степени активности лактазы, изомальтазы и трегалазы в зависимости от гистологической картины СОТК. Значительное снижение активности лактазы и трегалазы отмечалось при нелеченой целиакии, однако не выявлено корреляции между гистологической картиной и степенью снижения активности ферментов. В работе высказано предположение о возможности определения ферментативной активности СОТК в случае сомнительного диагноза целиакии. В то же время указано на возможность изолированного дефицита дисахаридаз или пептидаз, не связанного с повреждением слизистой оболочки. Поэтому для выявления сомнительных случаев целиакии, оценки восстановления слизистой при соблюдении АГД, а также исключения первичного или приобретенного дефицита ферментов, авторы рекомендуют оценивать активность всего комплекса ферментативной активности СОТК.

По мнению Murray с соавт., определение активности дисахаридаз может служить дополнительным критерием для диагностики целиакии в случае наличия начальных стадий атрофии ворсин (Марш I-II), так как подобные гистологические изменения могут наблюдаться при других заболеваниях, не связанных с целиаией, а интерпретация гистологической картины нередко зависит от квалификации врача-патологоанатома. Данные

выводы авторы основывают на результатах динамического наблюдения за 37 пациентами с предполагаемой целиакией, у которых первичное обследование выявило начальные признаки атрофии ворсин (стадия Марш I или II) и снижение активности дисахаридаз. При обследовании этих пациентов в динамике через год у 4-х из 37 (10,8%) выявлены признаки более выраженных гистологических изменений и подтвержден диагноз целиакии. [148].

Другие исследователи на основании изучения результатов обследований 220 детей предложили тест для диагностики начальных стадий целиакии в педиатрической практике по показателям уровня активности ферментов. Были отобраны 25 пациентов с гистологической картиной Марш I-Марш II, которым был установлен предположительный диагноз целиакии при наличии сочетания жалоб и измененных серологических показателей. Авторы определили границы минимального значения ферментов, которые могут служить показателями начальной стадии гистологических изменений при целиакии. Для лактазы этот показатель составил ≤ 15 ед/г белка; для сахаразы составил ≤25 ед / г белка; для мальтазы составил ≤100 ед / г белка и для палатиназы ≤5 ед./г белка. Диагностическая чувствительность метода колебалась от 74% до 85%, а специфичность - от 57% до 91%, с наибольшей специфичностью для сахаразы. Положительное прогностическое значение (PPV) дефицита дисахаридаз варьировало от 70% до 91%. Отрицательное прогностическое значение (NPV) (при нормальном уровне дисахаридаз) колебалось в пределах от 72% до 76%. Таким образом, исследователи посчитали возможным прогнозировать развитие атрофических изменений СОТК у больных детей с целиакией по уровню дефицита дисахаридаз в биоптате слизистой еще на начальной стадии атрофии (Марш I) [144].

В редких работах по изучению ферментативной активности при других заболеваниях кишечника также имеются данные, указывающие на снижение активности дисахаридаз. Например, в работе Pfefferkorn M. с соавт. установлено, что имеется зависимость активности лактазы от выраженности

воспалительной инфильтрации СОТК при воспалительных заболеваниях кишечника [168].

Таким образом, те немногие, изученные нами работы отечественных и зарубежных исследователей, указывают на снижение ферментативной активности СОТК при различных заболеваниях кишечника, в том числе и при нелеченной целиакии. Некоторыми авторами предполагается наличие связи между активностью ферментов со степенью атрофических изменений СОТК при целиакии. Однако в данных работах не определены сроки восстановления активности ферментов, полностью отсутствуют данные о влиянии аутоиммунной активности заболевания на ферментативную активность кишечных ферментов. В литературе полностью отсутствуют работы по изучению активности глюкоамилазы у больных целиакией, в то время как данный фермент очень важен для данной категории больных, вынужденных соблюдать диету, нередко насыщенную большим количеством продуктов, содержащих крахмал.

1.5.2. Влияние аглютеновой диеты на ферментативную активность тонкой кишки при целиакии

Немаловажную роль в изучении ферментативной активности тонкой кишки представляет анализ динамики восстановления ферментов в процессе длительного соблюдения аглютеновой диеты. Однако имеется всего несколько работ, описывающих динамику уровня ферментов СОТК при строгом соблюдении АГД.

Известно, что большинство клинических симптомов при целиакии исчезает, а лабораторные показатели нормализуются при условии строгого соблюдения АГД [11]. Однако, у части больных длительно сохраняется вздутие живота, урчание, повышенное газообразование и неустойчивый стул, даже при тщательном выполнении диетических рекомендаций [31]. В связи с этим, без сомнения важной является оценка не только степени

восстановления структуры ворсин слизистой оболочки тонкой кишки при соблюдении диеты, но и определение активности кишечных ферментов.

Имеются единичные работы, указывающие на то, что восстановление структуры СОТК приводит к постепенному повышению активности кишечных ферментов. В исследовании Prasad K. с соавт. [169] отмечено, что при незначительных изменениях гистологической структуры, а именно, при наличии атрофии в стадии 2 или 3А по классификации Марш, активность ферментов (лактазы, сахаразы, мальтазы и щелочной фосфатазы) не отличается от таковой в контрольной группе детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Авторы зафиксировали значительное снижение активности сахаразы и лактазы только у пациентов с выраженной атрофией (стадия IIIB и IIIC по Маршу).

Еще в одной работе, посвященной изучению ферментативной активности тонкой кишки у больных целиакией в динамике, отмечается, что активность ферментов СОТК может постепенно восстанавливаться уже через 4 недели от начала соблюдения аглютеновой диеты. Авторы подчеркивают, что в их исследовании активность ферментов превосходила по скорости восстановления гистологические изменения, и при этом наиболее быстро происходило восстановление альфаглюкозидаз [156].

Длительное персистирование клинических симптомов у больных целиакией при длительном соблюдении АГД, исследователи, как правило, объясняют наличием рефрактерной целиакии [111, 124], сопутствующей патологии [179] или синдрома избыточного бактериального роста [71, 133].

Однако имеются сведения, что отсутствие клинического улучшения, несмотря на постепенное восстановление СОТК на фоне соблюдения АГД, может свидетельствовать не только о наличии синдрома избыточного бактериального роста, но и лактазной недостаточности, что требует дальнейшего дообследования пациентов [206].

Результаты еще одного исследования указывают на то, что даже при нормальном строении СОТК у больных, длительно соблюдающих АГД,

может наблюдаться снижение некоторых кишечных ферментов, например, лактазы и щелочной фосфатазы [160]. Опубликованы также результаты работы, в которой у больных целиакией даже после двухлетнего соблюдения АГД, уровень сахаразы не достиг нормальных показателей [215].

В то же время имеются сообщения, указывающие, что активность лактазы восстанавливается при нормализации структуры СОТК. Так, например, Ojetti V. с соавт. обследовали 15 пациентов с целиакией и с помощью водородного дыхательного теста зафиксировали у большинства из них восстановление активности лактазы при соблюдении АГД в течение года. В связи с чем авторы делают вывод, что выявляемая при целиакии недостаточность лактазы носит вторичный характер, а строгое соблюдение АГД может быть методом терапии не только для целиакии, но и ассоциированной с ней лактазной недостаточности [162].

Некоторые исследователи предполагают, что на степень активности кишечных карбогидраз может влиять возраст больного целиакией. По данным PeñaA.S. с соавт. у больных моложе 30 лет активность лактазы восстанавливалась в течение нескольких месяцев, в то время как у пожилых больных не происходит существенного увеличения активности данного фермента за этот же период [166].

Таким образом, анализ литературы показал, что исследований, посвященных изучению активности карбогидраз при целиакии немного. Кроме того, большинство работ посвящено исследованию активности кишечных ферментов у детей (в основном, касающиеся лактазы), в то время как изменения ферментативной активности у взрослых пациентов практически не исследовались. Противоречивые данные получены о возможности использования уровня активности ферментов в качестве маркера восстановления СОТК при соблюдении АГД, отсутствуют данные о влиянии длительности соблюдения АГД на степень восстановления ферментов, не изучены возможные взаимосвязи между аутоиммунной активностью заболевания и деятельностью кишечных ферментов.

1.6. Методы коррекции дисахаридазной недостаточности

Как известно, с целью уменьшения клинических симптомов и коррекции недостаточности большинства пищеварительных ферментов, используется либо заместительная терапия препаратами, содержащими необходимый фермент либо элиминационная диета с исключением из пищевого рациона субстратов, расщепление которых затруднено.

Имеются ранние работы, показывающие, что повышение активности сахаразы и мальтазы тощей кишки может наблюдаться после приема диетических сахарозы и мальтозы [158].

В литературе встречаются работы [120], указывающие на то, что пероральное введение фермента лактазы представляет еще один возможный терапевтический подход для лечения лактазной недостаточности. Данные выводы основываются на уменьшении клинических симптомов после приема препарата лактазы в качестве заместительной терапии.

В настоящее время на зарубежном рынке лекарственных препаратов появляются различные средства заместительной терапии, содержащие в своем составе те или иные ферменты (в том числе и кишечные карбогидразы), относящиеся к биологически активным добавкам. Однако, большинство из них не лицензируются как лекарственные препараты и не одобрены к применению Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA - “Food and Drug Administrations”) ввиду отсутствия клинических исследований.

Кроме того, есть мнение, что применение молочных продуктов с живыми культурами бактерий, как правило, более хорошо переносится пациентами с лактазной недостаточностью, чем цельное молоко [8]. Поэтому добавление ферментов в виде технически полученных дисахаридаз или культур микроорганизмов обеспечивает лучшую переносимость молочных продуктов [107].

Работ, посвященных коррекции дисахаридазной недостаточности при целиакии крайне мало, и они, как правило, посвящены описанию активности ферментов щеточной каймы энтероцитов при нелеченой целиакии, но не предлагают методы лечения данной патологии. [49, 142, 166]. Некоторые исследователи полагают, что для больных целиакией более важна коррекция лактазной недостаточности, как наиболее часто встречающейся патологии, нежели дефицита других кишечных ферментов [198]. А другие авторы считают, что для восстановления активности кишечных ферментов достаточно только соблюдения АГД [156], поскольку имеются данные о зависимости активности дисахаридаз от степени восстановления СОТК.

Ранее предпринимались попытки коррекции уровня кишечных ферментов путем приема цинка, как это описано в исследовании Jones PE. и Peters T.J., где указывается на некоторое повышение уровня активности ферментов после перорального приема цинка у больных целиакией, плохо поддающихся терапии аглютеновой диетой. При этом отмечалось повышение активности мальтазы у 3 из 3 пациентов, сахаразы у 2 из 3 пациентов, лактазы у 1 из 3 пациентов [113]. Однако ввиду малой выборки больных данное исследование малоинформативно и достоверность полученных результатов оценить невозможно.

Трудности в отношении применения заместительной терапии состоят в затруднении точного определения количества необходимого фермента и расчета количества необходимого для расщепления субстрата, поэтому наиболее простым и эффективным методом лечения дефицита того или иного кишечного фермента, до сих пор считается назначение элиминационных диет.

Лечение непереносимости лактозы состоит в исключении всех лактозо-содержащих продуктов [131]. При вторичной лактазной недостаточности молочные продукты, как правило, исключаются на 2-4 недели - время, необходимое для затихания симптомов. Затем возможен постепенный возврат в диету молочных продуктов с низким содержанием лактозы до

порога дозы индивидуальной переносимости. При вторичной лактазной недостаточности диетические рекомендации необходимы только в течение ограниченного периода времени. [86]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что взрослые и подростки с диагнозом непереносимости лактозы могут употреблять до 12 г лактозы в одной дозе (эквивалентно содержанию лактозы в 1 стакане молока) без какого-либо значимого ухудшения самочувствия [86]. Продукты, содержащие молочную кислоту, лактальбумин, лактат и казеин не содержат лактозы, поэтому они без ограничений могут употребляться в пищу [86].

Положительный эффект от элиминационной диеты с исключением продуктов, содержащих фруктозу, продемонстрировал Berg L.K. с соавт, который назначал эту диету больным СРК [59]. Обследование проводилось по опросникам субъективного самочувствия, и показало высокую специфичность и чувствительность методики при непереносимости фруктозы у данной категории больных.

В тоже время имеются исследования, указывающие на отсутствие значимого положительного эффекта от применения элиминационных диет. Так, в работе Parker TJ с соавт. [163] у 27% больных СРК по данным дыхательного теста обнаружена лактазная недостаточность, при этом улучшения симптомов при соблюдении безлактозной диеты достигли только 50% пациентов. Остальные либо прекратили соблюдать диету, либо продолжали употреблять в пищу некоторое количество лактозы. Согласно данным пищевого дневника эта часть больных употребляла около 1г лактозы в сутки без клинически значимого ухудшения, а у некоторых отмечалась удовлетворительная переносимость даже 12 г лактозы в сутки. Другая группа ученых [91] также показала отсутствие улучшения после соблюдения элиминационной диеты у больных с нарушением всасывания фруктозы. Возможно, причиной неэффективности данной диеты послужила неполная диагностика всего спектра карбогидраз.

В последние годы набирает популярность диета, не содержащая углеводы – низкоуглеводная диета (в англоязычных источниках - The low fermentable, oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) diet (LFD)). Данная диета подразумевает исключение из рациона всех продуктов, содержащих значительное количество углеводов.

Диета впервые была разработана в Австралии в 1980-х гг. [55, 188, 194, 196]. В первую очередь эффективность данной диеты была проанализирована у больных СРК, отмечавших ее положительный эффект [129, 165, 191, 192]. Это, вероятно, связано с тем, что у больных с высокой висцеральной чувствительностью уменьшение количества употребляемых в пищу углеводов приводит к снижению выраженности бродильных процессов и газообразования в кишечнике, вследствие чего больные субъективно ощущают улучшение самочувствия [135].

Однако длительность соблюдения данной диеты имеет вероятно некоторые ограничения. Например, в работе Fernández-Bañares F. с соавт. [90] оценивалось влияние длительного соблюдения LFD-диеты на клинические симптомы (повышенное газообразование и связанный с ним дискомфорт в животе) у пациентов с выявленным по данным дыхательного водородного теста нарушенным всасыванием лактозы, фруктозы и сорбита. Проведенное исследование показало, что через 1 месяц соблюдения диеты клиническое улучшение отмечено у 81% пациентов, а через 12 месяцев положительный эффект от диеты наблюдали лишь 67% обследованных.

В настоящее время эффективность LFD -диеты исследуется при многих заболеваниях ЖКТ. Например, Testa A. с соавт. [199] определяли эффективность LFD -диеты у больных СРК (56 больных), ВЗК (30 больных в неактивной фазе заболевания) и целиакией (41 больной, соблюдающий АГД). Эффективность диеты определялась по опросникам качества жизни (SF-36) и оценки тяжести симптомов СРК (IBS-SSS) Оценка проводилась до лечения, через 1 и 3 месяца от начала соблюдения диеты. По результатам опросника SF-36 улучшение отмечали больные всех трех групп через 1 месяц и через 3

месяца соблюдения диеты. И хотя при анализе полученных данных во всех трех группах отмечалось уменьшение жалоб абдоминального характера и выявлено клиническое улучшение по большинству пунктов опросника, прямое сравнение трех групп не выявило статистически значимых различий.

Обратной стороной соблюдения элиминационных диет является дефицит пищевых веществ. Так, например, у пациентов с непереносимостью лактозы исключение из рациона молочных продуктов может приводить к дефициту потребления кальция, поэтому во время соблюдения диеты им рекомендуется использовать препараты кальция. В настоящее время суточная доза кальция составляет для детей в возрасте от 4 до 9 лет и взрослых 1000 мг в сутки, а для подростков – 1300 мг в сутки, в соответствии с указаниями FDA [197]. Поэтому важным аспектом элиминационных диет является определение правильных показаний к их назначению и длительности их соблюдения.

Имеется несколько работ о назначении LFD-диеты больным с целиакией. В работе итальянских ученых [180] проанализирован состав рациона больных целиакией, соблюдающих АГД, в сравнении с контрольной группой. Выявлено, что больные целиакией достоверно чаще употребляют подсластители с высоким содержанием сложных углеводов (p= 0,0007), а также фрукты, сухофрукты и овощи с высоким содержанием FODMAP-компонентов (p = 0,003) по сравнению с контрольной группой. Таким образом сделан вывод о возможной связи клинических жалоб у больных целиакией и повышенным количеством сложнорасщепляемых углеводов в их рационе. На основании полученных данных сделан вывод о возможном благотворном влиянии LFD-диеты у больных целиакией.

Другие исследования по эффективности применения LFD-диеты у больных целиакией [56] указывают на возникновение дефицита микроэлементов и витаминов при ее длительном соблюдении. Также указывается на недостаточность пищевых волокон и углеводов [81] при длительном соблюдении одновременно аглютеновой и LFD-диет. Поэтому

авторы делают вывод, что рекомендовать элиминационные диеты у больных целиакией можно лишь при условии их доказанной клинической эффективности и под контролем диетологов с целью своевременной коррекции возможного дефицита питательных веществ.

В настоящее время среди больных различными заболеваниями кишечника велика доля пациентов, самостоятельно соблюдающих АГД с целью избавления от болей и повышенного газообразования. При этом, по данным ряда проведенных исследований [85, 92, 97,98, 146, 174, 190, 207, 213] улучшение самочувствия достигается лишь у части больных. Кроме того, отмечено, что положительный клинический эффект также наблюдается при исключении из пищи продуктов, содержащих фруктаны и иные углеводы. Поэтому больным с функциональной патологией кишечника более рациональным представляется ограничение продуктов согласно рекомендаций LFD-диеты, нежели исключение из рациона глютенсодержащих продуктов. Положительный эффект от соблюдения LFD-диеты также зафиксирован у пациентов с так называемой непереносимостью глютена (nonceliac gluten sensitivity) [61, 170], что может свидетельствовать о наличии у них не диагностированной дисахаридазной недостаточности.

В любом случае, более точные показания к назначению той или иной диеты следует формулировать только после тщательного изучения активности кишечных ферментов и выявления их дефицита.

Поиск новых лекарственных средств для помощи больным с ферментативной недостаточностью привел к тому, что ряд исследований в настоящее время направлено на разработку продуктов питания, содержащих субстраты, не требующие больших доз тех или иных ферментов. Для достижения этой цели изучается, например, строение молекул крахмала из разных растительных источников. Различия в структурных формулах крахмала могут быть причиной различных видов непереносимости, связанной с сахаразно-изомальтазной и глюкоамилазно-мальтазной недостаточностью [130].

В настоящее время начаты разработки в области применения клеточных технологий для изучения токсического влияния глютена на СОТК у больных целиакией. Учитывая, что ферменты щеточной каймы являются важным компонентом зрелых энтероцитов и количественно связаны с их дифференцировкой [182], определение активности дисахаридаз можно использовать для изучения раннего повреждения эпителия при целиакии. В тоже время активность дисахаридаз не всегда коррелирует с жизнеспособностью энтероцитов [68], что необходимо учитывать при проведении подобного эксперимента.

Клеточные технологии имеют высокий потенциал для моделирования заболеваний и, следовательно, определения последовательности патогенетических механизмов, в том числе связанных с нарушением работы ферментов щеточной каймы энтероцитов. Некоторые исследователи полагают, что изучение энтероцитов in vitro позволит лучше изучить пищеварительную функцию кишечных ферментов, исследовать проницаемость мембран СОТК, а также изучить активность кишечных ферментов [42, 65, 185].

Таким образом, в настоящее время нет единого мнения о возможных методах лечения дисахаридазной недостаточности, в том числе и при целиакии. Для окончательного утверждения долговременной пользы элиминационных диет, в том числе низкоуглеводной диеты, или применения заместительной терапии необходимо проведение дальнейших исследований на больших группах больных.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных больных целиакией.

Диссертационная работа основана на анализе данных обследования 103 больных целиакией. У всех пациентов диагноз впервые был установлен в отделении патологии кишечника Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии или ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ в период с 2012 по 2019 гг. Часть пациентов в дальнейшем находилась под динамическим наблюдением.

Основными критериями включения в группу целиакии являлись:

- наличие гистологически и иммунологически подтвержденного диагноза целиакии;
- наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании, в том числе с применением инвазивных методов;
- отсутствие критериев исключения.

Критерии исключения:

- психические заболевания;
- возраст больных менее 18 лет;
- отсутствие у больного желания принимать участие в исследовании, выраженное в письменном отказе.

Верификацию диагноза и оценку степени тяжести состояния больных проводили согласно принятому плану обследования больных (Приложение 1), разработанному в отделе патологии кишечника Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии и ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.

При обследовании пациентов большое внимание уделялось тщательному сбору анамнеза, жалоб (в том числе с указанием на плохую переносимость различных продуктов) и объективному обследованию. Также

больным проводились следующие исследования: общий клинический и биохимический анализ крови, эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки с биопсией из залуковичных отделов. Подтверждением диагноза целиакии служило наличие положительных титров специфических антител и типичные для целиакии гистологические изменения СОТК, полученные при световой микроскопии.

Дополнительные методы исследования включали в себя колоноскопию, рентгенологическое исследование тонкой кишки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, а также при необходимости – ирригоскопию и ректороманоскопию.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых человек, которые были сопоставимы по возрасту и полу с обследованными больными целиакией. Среди них - 10 мужчин и 20 женщин, средний возраст которых составил 33,9±8,7 лет.

Критерии включения больных в контрольную группу:

- отсутствие органических и функциональных заболеваний тонкой и толстой кишки;
- письменное подтверждение в виде информированного согласия больного на проводимые методы клинических, инструментальных и лабораторных исследований

2.1.1 Клиническая характеристика больных целиакией

Группу больных целиакией составили 103 больных в возрасте от 18 до 74 лет (средний возраст составил 42,7±18,0 лет).

Распределение больных по возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1.

Распределение больных целиакией по возрасту.

Возраст, лет	n	Частота (%)
18-20	13	12,6
21-30	23	22,3
31-40	14	13,6
41-50	16	15,5
51-60	11	10,7
61-70	17	16,5
Более 71	9	8,8
Всего	103	100

В основной группе обследованных пациентов большинство (79,6%) составили женщины (средний возраст 45,6±17,6 лет). Меньшую часть наблюдаемых больных составляли мужчины со средним возрастом 31,6±15,4 лет. Согласно представленной таблице основная часть больных целиакией находилась в возрастном промежутке от 21 до 50 лет (51,4%).

Распределение больных целиакией по возрасту и полу представлено на рисунке 1.

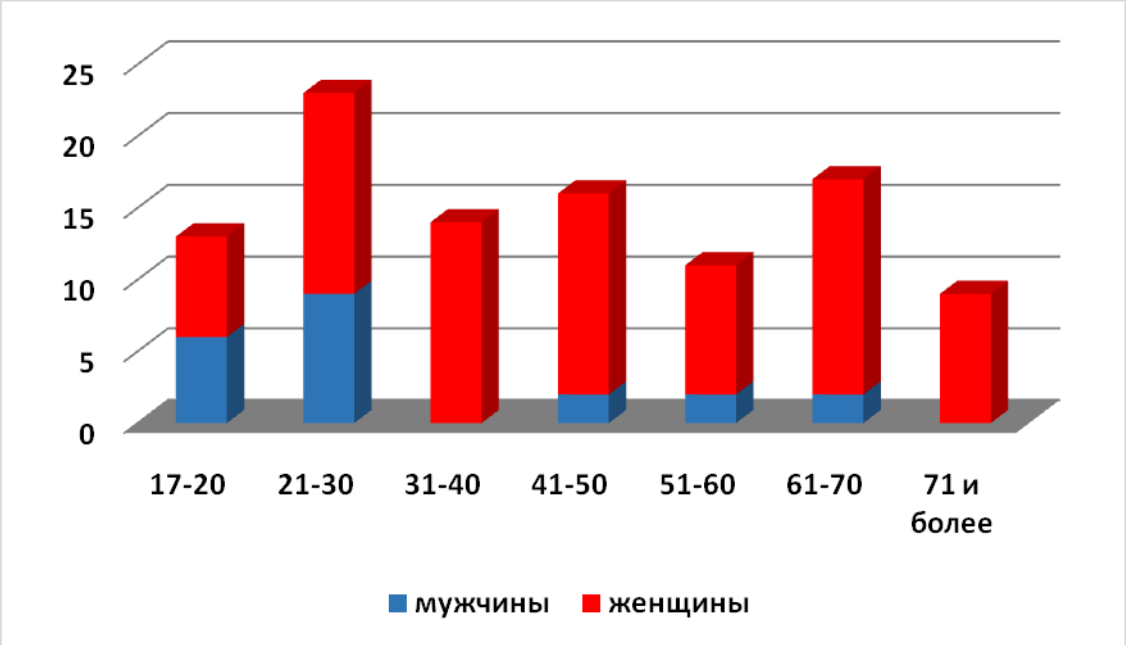

*Рисунок 1.*Распределение больных целиакией по возрасту и полу.

Среди 103 больных **у 38** (36,8%) пациентов - **1 группа**, наблюдалось ***обострение заболевания*** (у 30 больных диагноз целиакии установлен впервые в ЦНИИГ (ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ), и 8 пациентов не соблюдали ранее рекомендованное соблюдение аглютеновой диеты), а **у 65** (63,1%) пациентов диагноз целиакии установлен ранее, они ***строго соблюдали АГД*** и находились в состоянии неполной клинической ремиссии – **2 группа.**

Длительность соблюдения АГД больными из второй группы варьировала от 3 месяцев до 35лет (таблица 2).

Таблица 2.

Длительность соблюдения АГД больными целиакией 2 группы.

Длительность АГД (годы)	n	Частота (%).
От 3 месяцев до 11 месяцев	10	15,4
1 – 2,0	6	9,2
2,0 – 3,0	8	12,3
3,0 - 4,0	8	12,3
5,0 -6,0	5	7,7
7,0 – 8,0	10	15,4
9,0 -10,0	3	4,6
Более 10 лет	15	23,0
Всего	65	100

Проанализированы данные о влиянии различных факторов на возникновение первых клинических появлений целиакии (Таблица 3).

Таблица 3.

Факторы, влияющие на манифестацию заболевания у больных целиакией (n=103)

Провоцирующие факторы	n	Частота (%)
Введение прикорма	19	18,4
Беременность и роды	10	9,7
Кишечные инфекции	8	7,8
Нарушение диеты	34	33,0
Стрессовые ситуации	10	9,7
Не определены	22	21,4
Всего	103	100

При анализе полученных данных установлено, что у части больных заболевание манифестировало в детском возрасте после введения в рацион ребенка прикорма, содержащего глютен (18,4%), однако значительное число больных (33,0%) связывало появление симптомов с нарушением привычного питания: употреблением жирной и жареной пищи, а также в 7,8% с эпизодами перенесенной кишечной инфекции. Значительная часть больных (21,4%) не связывала появление жалоб с какими-то провоцирующими факторами.

Отмечено, что у многих пациентов жалобы появлялись и нарастали в течение жизни постепенно. Чаще всего первыми клиническими симптомами заболевания являлись: хроническая диарея, железодефицитная анемия и/или похудание, что зафиксировано в анамнезе у 36 больных (34,9%) в дошкольном и школьном возрасте, у 54 больных (52,4%) в возрасте от 18 до 25 лет, у остальных 13 пациентов (12,6%) – в более старшем возрасте.

Проанализированы сроки установления диагноза целиакии от начала первых клинических симптомов. Зафиксировано, что у 34 больных (33,0 %) диагноз целиакии установлен в течение первого года от появления первых клинических проявлений заболевания (таблица 4).

Таблица 4.

Сроки от появления первых клинических симптомов заболевания до установления диагноза целиакии

Сроки (годы)	Абс.	%
В течение 1 года	34	33,0
В течение 2–го года	13	12,6
В течение 3-го года	10	9,7
В течение 4–го года	11	10,6
В течение 5–го года	3	2,9
В течение 6–го года	1	0,9
В течение 7–го года	-	-
В течение 8–го года	1	0,9
В течение 9–го года	2	1,9
В течение 10–го года	10	9,7
После 10 лет	18	17,5
Всего	103	100

Представленная таблица демонстрирует, что более чем у половины обследованных больных целиакией (68,8%), верификация правильного диагноза целиакии в среднем занимала от одного до пяти лет, даже несмотря на наличие клинических симптомов заболевания. У трети из обследованных пациентов (у 32 из 103 больных - 31,0%) диагноз целиакии был установлен лишь через пять лет от появления первых клинических симптомов, а иногда и превышал их. Например, у 17,5% обследованных больных для правильного установления диагноза понадобилось более 10 лет. Средний период установления диагноза целиакии у обследованных больных составил 6,9 лет, что указывает на факт позднего установления диагноза.

Физикальный осмотр с исследованием антропоментрических показателей роста и тщательное изучение анамнеза пациентов позволили установить, что почти одна пятая часть обследованных больных имели

указание в анамнезе на отставание в росте и развитии. В нашем исследовании это наблюдалось у 19 из 103 больных (18,4%). Однако в среднем рост пациентов с целиакией не превышал ростовые показатели контрольной группы, и у женщин составлял 161,8±6,2 см, а у мужчин -172,6±7,5 см.

При изучении гинекологического анамнеза у больных целиакией женщин обращали на себя внимание некоторые характерные признаки. К ним относились: привычные выкидыши или невынашивание беременности, которые отмечены у 6 из 82 женщин (7,3%), а также позднее начало менструаций (в 15 лет и позже) - у 7 из 82 женщин (8,5 %).

Клиническая картина больных целиакией характеризовалась **снижением массы тела**. У 19 больных (18,4%) потеря веса составляла 6-10 кг, а у 4 (3,9%) - даже свыше 15 кг. Количество больных с различными показателями снижения массы тела представлены в таблице 5.

Таблица 5

Снижение массы тела у больных целиакией

Потеря массы тела	Абс./%		
	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=65)	Всего (n=103)
От 1 до 5 кг	6/15,8#	6/9,2	12/11,6
От 6 до 10 кг	12/31,6*	7/10,7	19/18,4
От 11 до 15 кг	5/13,2#	2/3,1	7/6,8
Свыше 15 кг	3/7,9#	1/1,5	4/3,8
Всего	26/68,4*	16/24,6	42/40,7

* - $\chi^2 > 3,84$, **$p < 0,05$;**

\# - $\chi^2 < 3,84$, $p > 0,05$ - при сравнении между больными 1 и 2 группы.

Представленные данные демонстрируют, что снижение массы тела наблюдалось у пациентов обоих групп, однако в группе с обострением заболевания снижение массы тела наблюдалось чаще ($p<0,05$).

При оценке степени нутритивной недостаточности определена частота низкого и высокого индекса массы тела (ИМТ) у больных двух групп.

Степени нутритивной недостаточности питания у больных целиакией представлены в таблице 6.

Таблица 6

Степени нутритивной недостаточности у больных целиакией

Степень нутритивной недостаточности	Абс./%		
	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=65)	Всего (n=103)
Высокий ИМТ (более 25,1)	5/13,2#	17/26,2	22/21,3
Норма (ИМТ=25-19 кг/м^2)	16/42,1#	32/49,2	48/46,6
Легкая (ИМТ=18,9-17,0 кг/м^2)	9/23,7#	13/20,0	22/21,3
Средняя (ИМТ=16,9-15,0 кг/м^2)	5/13,2#	3/4,6	8/7,8
Тяжелая (ИМТ≤14,9 кг/м^2)	3/7,9*	0	3/2,9

* - $\chi^2 > 3{,}84$, **$p < 0{,}05$;**

\# - $\chi^2 < 3{,}84$, $p > 0{,}05$ - при сравнении между больными 1 и 2 группы.

На время обследования около двух третей больных (67,9%) имели показатели ИМТ в пределах нормы или выше, а у остальных (32,1%) имелась различная степень недостаточности питания. В 1-ой группе нутритивная недостаточность наблюдалась достоверно чаще, чем во 2-ой группе (у 17 против 16 - ($p<0{,}05$)).

Наиболее характерными клиническими симптомами у обследованных больных целиакией являлся **диарейный синдром с полифекалией**. Диарея фиксировалась в дневное и ночное время суток.

Частота и характер стула у обследованных больных представлены в таблицах 7 и 8.

Таблица 7

Частота стула у больных целиакией

Частота стула/сут.	Абс./%		
	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=65)	Всего (n=103)
1 – 2 раза	16/42,1#	34/52,3	50/48,5
3 – 5 раз	12/31,6#	12/18,5	24/23,3
6 – 10 раз	8/21,0#	6/9,2	14/13,5
Более 10 раз	1/2,6*	0	1/0,97
Неустойчивый стул	1/2,6#	7/10,8	8/7,8
1 раз в 3-4 дня	0*	6/9,2	6/5,8

* - $\chi^2 > 3{,}84$, **$p < 0{,}05$;**

- $\chi^2 < 3{,}84$, $p > 0{,}05$ - при сравнении между больными 1 и 2 группы.

Аналогичным образом проанализированы консистенция и вес стула, что являлось неотъемлемым фактом подтверждения наличия полифекалии у больных целиакией (таблица 8).

Таблица 8

Консистенция и вес стула у больных целиакией

Консистенция, вес	Абс./%		
	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=65)	Всего (n=103)
Оформленный	5/13,2*	29/44,6	34/33,0
Кашицеобразный	29/76,3*	18/27,7	47/45,6
Водянистый	3/7,9*	0	3/2,9
Полифекалия 300-1500 г/сут.	23/60,5*	18/27,7	41/39,8
Полифекалия свыше 1500 г/сут.	3/7,9*	0	3/2,9

* - $\chi^2 > 3{,}84$, **$p < 0{,}05$**- при сравнении между больными 1 и 2 группы.

Как следует из таблицы 7 и 8, наиболее часто диарейный синдром беспокоил пациентов 1 группы. У большинства больных этой группы отмечался кашицеобразный (76,3%) стул с частотой до 5 раз в сутки и

полифекалией (от 300 до 1500 г/сут). Только у 1 больного (2,6%) первой группы отмечался неустойчивый стул, при котором жидкий стул сменялся отсутствием стула до 2-3 дней.

Для больных 2 группы наиболее характерным был оформленный стул с частотой 1 раз в сутки (52,3%). У 10,8% больных 2 группы наблюдался неустойчивый стул и у 9,2% - запоры. Пациенты второй группы отмечали увеличение объема и массы стула лишь в 27,7%, при этом полифекалии с суточным калом более 1500г не было отмечено.

Также больных целиакией беспокоили **вздутие и урчание в животе**, **боли в животе и диспепсические симптомы** в виде тошноты и горечи во рту. Частота выявления перечисленных симптомов приведена в таблице 9.

Таблица 9

Основные клинические симптомы нарушения функции органов пищеварения у больных целиакией

Клинические симптомы	Абс./%		
	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=65)	Всего (n=103)
Боли в животе	20/52,6*	15/23,0	35/33,9
Вздутие живота	29/76,3*	36/55,4	65/63,1
Урчание	36/94,7#	56/86,1	92/89,3
Снижение аппетита	11/28,9#	9/13,8	20/19,4
Повышение аппетита	4/10,5#	6/9,2	10/9,7
Тошнота	6/15,8#	6/9,2	12/11,6
Привкус горечи во рту	11/28,9#	9/13,8	20/19,4

* - $\chi^2 > 3,84$, **$p < 0,05$;**

- $\chi^2 < 3,84$, $p > 0,05$ - при сравнении между больными 1 и 2 группы.

Представленные данные демонстрируют, что наиболее часто пациентов с целиакией (как первой, так и второй группы) беспокоили **вздутие живота и**

урчание. Чаще всего вздутие живота у большинства больных отмечалось в вечернее время и сопровождалось болевым синдромом.

Боли в животе чаще отмечались у больных первой группы (52,6%), локализовались преимущественно в околопупочной области, имели ноющий характер и, как правило, сопутствовали вздутию живота. При объективном осмотре живот пациентов с целиакией наиболее часто имел «тестоватую» консистенцию, что связано со значительным снижением тонуса кишечных петель, в связи с чем они были доступны пальпации с трудом. У небольшого числа больных 1 группы (3 больных – 7,9%) также отмечался «шум плеска» в проекции слепой кишки.

Основными **диспепсическими симптомами,** которые беспокоили больных целиакией были снижение аппетита, горечь во рту (у 28,9% больных 1 группы и 13,8% больных 2 группы) и тошнота (у 15,8% больных 1 группы и 9,2% больных 2 группы).

Синдром нарушенного всасывания проявлялся клиническими симптомами гиповитаминозов, электролитными нарушениями и белковой недостаточностью.

У больных отмечалось снижение работоспособности и выраженная слабость. Основные клинические проявления у большинства больных характеризовались наличием симптомов гиповитаминозов. В той или иной мере у больных наблюдалась сухость кожных покровов, нередко сопровождающаяся шелушением. При осмотре больных обращали на себя внимание наличие глоссита и стоматита. У части пациентов имелись характерные для дефицита витаминов утолщения концевых фаланг пальцев рук и изменений конфигурации ногтей в виде «часовых стекол». При присоединении дефицита никотиновой кислоты у больных наблюдалась гиперпигментация, возникающая лишь на открытых для солнца участках тела, а при недостатке витамина К имелись жалобы на кровоточивость десен или геморрагические кровоизлияния в виде петехиальной сыпи.

В случае наличии дефицита кальция, у больных отмечались парестезии, а иногда и судорожный синдром сопровождающийся нередко болью в мышцах и костях. Снижение уровня кальция в тканях проявлялось наличием положительного симптома «мышечного валика». В случае длительного периода нехватки кальция у пациентов развивалось снижение плотности костной ткани, которое характеризовалось измененными показателями в виде остеопении или остеопороза.

Дефицит калия проявлялся в виде мышечной слабости, вялости, адинамии и кишечной непроходимости.

Наличие гипопротеинемии (и гипоальбуминемии) свидетельствовало о дефиците в организме белка и клинически проявлялось в виде гипопротеинемических отеков, локализующихся на нижних конечностях, а также наличием асцита.

Дисфункция эндокринной системы появлялась у пациентов с целиакией, как правило, в случае тяжелого синдрома нарушенного всасывания, и характеризовалась снижением продукции гормонов, в том числе и половых. Клиническими проявлениями данных расстройств являлись нарушения менструального цикла, развитие аменореи, снижение потенции и либидо. Нарушения обмена гормонов надпочечников клинически характеризовалось снижением артериального давления (гипотонией) и повышенной жаждой.

Большинство клинических симптомов, характеризующих синдром нарушенного всасывания у больных целиакией, представлены в таблице 10.

Таблица 10

Клинические симптомы синдрома нарушенного всасывания у больных целиакией

Клинические симптомы	Абс./%		
	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=65)	Всего (n=103)
Слабость, вялость	25/65,8*	17/26,1	42/40,7

Адинамия	14/36,8*	0	14/13,5
Гипотония ниже 90/60 мм.рт.ст.	16/42,1*	0	16/15,5
Приступы динамической кишечной непроходимости	4/10,5*	0	4/3,9
Сухость, шелушение кожи	26/68,4*	12/18,4	38/36,9
Выпадение волос	16/42,1*	3/4,6	19/18,4
Трофические изменения ногтей	8/21,0#	6/9,2	14/13,5
Симптомы повышенной кровоточивости	5/13,1*	0	5/4,8
«Географический» язык	4/10,5*	0	4/3,9
Отек и кровоточивость десен	4/10,5*	0	4/3,9
Стоматит	8/21,0*	0	8/7,8
Парестезии	6/15,8#	2/3,1	8/7,8
Судороги	8/21,0#	7/10,7	15/14,5
Мышечные и костные боли	16/42,1*	7/10,7	23/22,3
Остеопения, остеопороз	4/10,5#	8/12,3	12/11,6
Пастозность голеней, отеки	5/13,1*	0	5/4,8
Асцит	2/5,3*	0	2/1,9
Жажда	8/21,0*	0	8/7,7
Аменорея	6/15,8*	1/1,5	7/6,8
Импотенция	2/5,3*	0	2/1,9

* - $\chi^2 > 3,84$, $p < 0,05$;

- $\chi^2 < 3,84$, $p > 0,05$ - при сравнении между больными 1 и 2 группы.

Как видно из приведенной таблицы, различные клинические симптомы, характерные для дефицита электролитов, витаминов и нарушения белкового обмена чаще наблюдались у больных с впервые выявленным заболеванием (1 группы).

Гипотония ниже 90/60мм рт. ст. наблюдалась у 42,1%, слабость и вялость - у 65,8% и у26,1% больных 1 и 2 групп, соответственно ($p<0,05$).

Клинические проявления недостаточности кальция также чаще отмечались у больных целиакией 1 группы, что определялось появлением таких жалоб как мышечные и костные боли (у 42,1% и 10,7%, $p<0,05$), парестезии и судороги (у 15,8% и 3,0%, $p>0,05$), остеопения и остеопороз (у 10,5% и 12,3, $p<0,05$).

Признаки дефицита и нарушения обмена витаминов проявлялись нарушением регенерации слизистых оболочек, а именно появлением глоссита (10,5%), гингивита (10,5%), стоматита (21,0%) у пациентов 1 группы. В группе больных, соблюдающих АГД (2 группа), проявления дефицита витаминов встречались реже ($p<0,05$).

В группе больных с впервые выявленной целиакией и обострением заболевания, связанным с несоблюдением АГД (1 группа), чаще определялись симптомы, характерные для белковой недостаточности, такие как отеки и пастозность нижних конечностей (13,1%), асцит (5,3%). У 4 пациентов (10,5%) 1 группы отмечены эпизоды развития динамической кишечной непроходимости, разрешавшейся при проведении консервативной терапии (инфузионная терапия электролитами, спазмолитическими препаратами).

Таким образом, у больных 1 группы достоверно чаще выявлялись диарея с полифекалией и симптомы, характерные для СНВ: похудание, выпадение волос, боли в костях, судороги, отеки и др.

Характерными для синдрома мальабсорбции лабораторными признаками являлись снижение в сыворотке крови общего белка, альбумина, протромбина, гемоглобина и железа, а также электролитов – калия и кальция (таблица 11).

Таблица 11.

Изменения лабораторных показателей у больных целиакией

Лабораторные показатели (<нормального уровня)	Показатели в группах (M±m); %		
	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=65)	Всего (n=103)

Гипопротеинемия (общий белок < 65 г/л)	60,5±4,6; 23,6*	63,0±0,85; 7,7	61,4±3,8; 13,6
Гипоальбуминемия (альбумин <35 г/л)	29,6±2,8; 10,5	32,1±3,4; 4,6	30,6±2,8; 6,8
Анемия (гемоглобин < 12,0 г/дл - у женщин и < 13,0 г/дл - у мужчин)	10,6±0,9; 50,0*	11,5±0,9; 9,2	10,8±1,0; 24,2
Гипоферремия (сыв. железо< 10,7 мкмоль/л)	6,1±2,7; 47,3*	8,3±2,5; 13,8	7,2±2,7; 23,3
Гипокалиемия (калий < 3,5 ммоль/л)	3,1±0,9;** 10,5*	0	3,1±0,9; 10,5
Гипокальциемия (кальций < 2,2 ммоль/л)	2,0±0,1; 18,4*	2,1; 1,53	2,1±0,1; 4,8
Гипопротромбинемия (протромбин < 70 %)	51,3±17,7;** 10,5*	0	51,3±17,7; 10,5

* $\chi^2 > 3,84$, $p<0,05$ при сравнении *частоты* сниженных показателей между 1 и 2 группой

** - $p<0,05$ при сравнении *средних показателей* между 1 и 2 группой

По данным лабораторных исследований у половины пациентов 1 группы была выявлена анемия (50,0%), из них большую часть составляла железодефицитная анемия, что подтверждалось появлением анизоцитоза и пойкилоцитоза крови. Часть пациентов страдала смешанной формой анемии. В случае выявления железодефицитной анемии уровнь гемоглобина у обследованных больных колебался в пределах от 8,5 до 11,9 г/дл, средние показатели - 10,6±0,9г/л. При определении сывороточного железа крови его показатели колебались в пределах от 1,7 до 29,8 мкмоль/л и в среднем составили 12,0±7,1мкмоль/л. У пациентов с железодефицитной анемией эти

показатели были ниже и составили 6,1±2,7мкмоль/л. При оценке данных анамнеза у больных 1 и 2 групп анемия выявлялась начиная с детских лет у 21,0 % больных 1 группы и в 31,1% случаев у больных 2 группы. Часть пациентов отмечала появление анемии в возрасте 18-25 лет: в 1 группе - в 36,8% случаев и у 2 группы в 15,5% случаев. У больных при длительно текущей анемии отмечалась ее рефрактерность к терапии препаратами железа.

По полученным данным выявлено снижение уровня общего белка сыворотки крови, более часто выявляемое у больных 1 группы (23,6%), чем у больных 2 группы (7,7%), ($p<0,05$). Уровень общего белка составлял от 50,5 до 64,3 г/л и имел средние значения 60,5±4,6 г/л. Также выявлено снижение уровня альбумина – 10,5% в 1 группе и 4,6% во 2 группе пациентов ($p<0,05$), показатели понижения уровня альбумина в 1 группе составляли от 26,8 до 32,5 г/л, в среднем 29,6±2,8 г/л. При тяжелой степени дефицита белка также определялось снижение протромбина, что было определено у 10,5% пациентов 1 группы и в среднем составляло 51,3± 17,7 %.

Нарушение обмена калия и кальция – выявлялось в 1 группе больных в 10,5% и 18,4% соответственно ($p<0,05$). Уровень калия крови при выявлении гипокалиемии составлял от 2,5 до 3,4 ммоль/л и в среднем составлял 3,1±0,9; ммоль/л у пациентов 1 группы. Уровень кальция при гипокальциемии составлял 2,0±0,1 ммоль/л и колебался в пределах от 1,8 до 2,1 ммоль/л. Среди пациентов 2 группы лишь у одного (1,5%) выявлялась гипокалиемия, уровень кальция определялся в пределах нормальных значений.

Разработанная ранее в ЦНИИГ классификация степени тяжести синдрома нарушенного всасывания [18] позволила распределить всех больных целиакией на несколько групп. Количество больных, представленных в каждой группе синдрома нарушенного всасывания, отражено в таблице 12.

Таблица 12

Степени тяжести СНВ у обследованных больных целиакией

Степень тяжести СНВ	Абс./%		
	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=65)	Всего (n=103)
I ст. тяжести	6/15,7	17/26,1	25/24,2
II ст. тяжести	24/63,1*	2/3,1	26/25,2
III ст. тяжести	5/13,1*	0	5/4,8
Отсутствие СНВ	3/7,9*	46/70,7	49/47,5

* $\chi^2 > 3,84$, $p<0,05$ при сравнении между 1 и 2 группой

Таким образом, клинические и лабораторные симптомы указывали на наличие различной степени выраженности признаков СНВ у подавляющего большинства больных 1-й группы (91,9%). В группе больных, соблюдающих АГД (2 группа), не выявлено пациентов с СНВ 3 степени тяжести, и подавляющее число пациентов (70,7%) не имели признаков синдрома нарушенного всасывания.

Диагноз целиакии всем больным подтверждался при **гистологическом исследовании СОТК и иммунологическом исследовании антител в сыворотке крови.**

Наличие целиакии диагностировали по наличию гистологических признаков в соответствии с классификацией, предложенной Marsh M. в 1992 году [139, 140]. Гистологическими признаками целиакии являлись: снижение высоты ворсин, углубление крипт, увеличение числа межэпителиальных лимфоцитов в эпителии ворсин, а также увеличение количества лимфоцитов и плазматических клеток в собственной пластинке СОТК.

Морфологические изменения у обследованных больных целиакией в соответствии с классификацией по Маршу отражены в таблице 13.

A2

Таблица 13

Гистологические изменения СОТК у больных целиакией (n=103)

Гистологическая характеристика	Абс./%		
	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=65)	Всего (n=103)
Марш I	0	1/1,5	1/0,97
Марш II	1/2,6	10/15,4	11/10,6
Марш IIIA	4/10,5	10/15,4	14/13,5
Марш IIIB	10/26,3	9/13,8	19/18,4
Марш IIIC	23/60,5*	2/3,1	25/24,2
Нормальное строение СОТК	0*	33/50,7	33/32,0

*- $p<0,05$ при сравнении между 1 и 2 группами

Таким образом, морфологическое исследование СОТК подтвердило наличие тотальной атрофии ворсин (стадия IIIC по Маршу) у 60,5% больных с впервые выявленной целиакией. В то время как субтотальная атрофия (стадия III A, III B по Маршу) выявлена у 36,8%. пациентов В группе больных, строго соблюдающих АГД, лишь у 3,1% сохранялась тотальная атрофия стадии IIIC по Маршу, что было связано с коротким сроком наблюдения, у 29,2% обнаружена субтотальная атрофия в стадии IIIB и IIIA по Маршу, у 15,4% наблюдалась гиперплазия крипт в сочетании с повышенным количеством межэпителиальных лейкоцитов (МЭЛ) (стадия II по Маршу). У оставшейся части пациентов (50,7%) при гистологическом исследовании отстутствовали признаки атрофии, что указывало на положительное влияние АГД.

Иммунологическое исследование проводилось с помощью выявления антител к глиадину (АГА) и тканевой трансглутаминазе (тТГ) в классах IgA и IgG. В группе больных, соблюдающих АГД, с помощью антител АГА проводился контроль качества соблюдения диеты (таблица 14).

Таблица 14

A2

Средние значения показателей антител АГА и АТтТГ у больных целиакией

Иммунологические показатели	Показатели в группах (M±m);%		
	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=65)	Контрольная группа (n=30)
АГА IgA	70,3±39,8*#	2,9±3,9*	0,77±0,95
АГА IgG	61,7±48,4*#	7,0±16,8	1,06±1,3
АТтТГ IgA	124,5±68,2*#	1,8±3,8	0,21±0,1
АТтТГ IgG	45,5±66,4*#	2,1±5,4	0,69±0,21

*- $p<0,05$ при сравнении с контрольной группой

#- $p<0,05$ при сравнении между 1 и 2 группами

В 1-й группе отмечено значимое повышение уровня АГА и АТтТГ, как в классе IgA, так и в IgG. Средние значения показателей были достоверно выше контрольной группы и выше, чем в группе больных, строго соблюдающих АГД. У части больных антитела АГА и АТтТГ в классе IgG были в пределах нормальных значений, что подтверждает меньшую специфичность данных маркеров для диагностики целиакии.

Во 2-й группе отмечено значительной снижение показателей АГА и АТтТГ IgA и IgG. Антитела у всех больных находились в пределах нормы, за исключением одой пациентки у которой выявлено повышение уровня АГА IgA до 25 Ед/мл. Снижение активности антител во 2-й группе свидетельствовало о тщательности соблюдения АГД, что подтверждено отсутствием достоверных отличий показателей антител от контрольной группы ($p > 0,05$).

Инструментальные исследования проводились для выявления сопутствующих заболеваний и возможных осложнений целиакии.

Изменения рентгенологической картины тонкой кишки начинались чаще всего с залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки, постепенно распространяясь на проксимальные отделы тощей кишки и были выявлены у

8 (21,0%) больных 1 группы, и у 13 (20%) больных 2 группы. У пациентов с впервые выявленной целиакией отмечалась сглаженность контура, отсутствовала складчатость. Признаками синдрома нарушенного всасывания являлось присутствие некоторого количества жидкости в просвете кишки, а также расширения складок Керкринга и межскладчатых промежутком в местах с измененным рельефом. При этом в дистальных петлях тощей кишки указанные выше изменения, как правило, не наблюдались. Только у 1 (2,6%) больного с тяжелой степенью СНВ характерные рентгенологические изменения распространялись на всю тонкую кишку. У 7 (18,4%) больных 1 группы и у 14 (21,5%) больных 2 группы рентгенологические признаки заключались в наличии функциональных изменений тонкой кишки или характеризовались нормальным рельефом.

Во время проведения **ультразвукового исследования** органов брюшной полости у 11 (28,9 %) больных 1 группы и 16(24,6%) больных 2 группы зафиксированы эхографические признаки диффузного поражения печени. Эхографические признаки поражения желчного пузыря обнаружены у 41 из 103 больных целиакией (18 (47,3%) из 1 группы и 23 (35,4%) из 2 группы):у 4 больных (3,8 %) - желчнокаменная болезнь (у 2х- проведена холецистэктомия), у 7 (6,8%) - взвесь, у 2 (1,9 %) - утолщение стенок, признаки хронического холецистита, у 28 (27,2%)- изменения конфигурации желчного пузыря. Признаки мочекаменной болезни в виде наличия в почках мелких конкрементов выявлены у 5 (4,8%) пациентов и у 2 (1,9%) больных выявлены признаки нефропатии.

К **эндоскопическим признакам** целиакии у обследованных больных можно было отнести: бледность слизистой оболочки (у 11 (28,9%) больных 1 группы и 7 (10,7%) больных 2 группы), снижение высоты складок и расширение межскладчатых промежутков (у 13 (34,2%) и 10(15,4%) больных соответственно). У 65 (61,3%) пациентов при эндоскопическом исследовании не было выявлено патологических изменений.

В результате тщательно проведенного обследования у больных целиакией выявлен ряд сопутствующих заболеваний. Наиболее часто целиакия сочеталась с поражением печени в виде неалкогольной жировой болезни, несколько реже наблюдалась ЖКБ и мочекаменная болезнь. У части больных целиакии сопутствовала язвенная болезнь желудка или двенадцатипертсной кишки, атеросклероз аорты и диффузный токсический зоб.

Наличие сопутствующих заболеваний у обследованных больных целиакией отражено в таблице 15.

Таблица 15

Частота сопутствующих заболеваний у больных целиакией

Сопутствующие заболевания	Абс./%	
	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=65)
Неалкогольная жировая болезнь печени	11/28,9	16/24,6
Атеросклеротическое поражение аорты и ее ветвей	1/2,6	5/7,7
Желчно-каменная болезнь (ЖКБ)	2/5,3	2/3,1
Мочекаменная болезнь	3/7,9	2/3,1
Диффузный токсический зоб	1/2,6	5/7,7
Хронические вирусные гепатиты В и С	0	1/1,5
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	1/2,6	0
Полипы желудка	2/5,3	1/1,5
Полипоз толстой кишки	0	2/3,1
Сахарный диабет 1 типа	1/1,5	0
Липоматоз корня брыжейки	0	1/1,5
Хронический бронхит	0	1/1,5
Бронхиальная астма	0	1/1,5

Длительно не диагностированная целиакия вследствие нарушенного обмена веществ (белков, электролитов и микроэлементов) может приводить к нарушению в других органах и системах организма. Наиболее у обследованных пациентов мы наблюдали неалкогольную жировую болезнь печени. На основании лабораторных данных и инструментальных исследований у больных 1 и 2 группы в 28,9% и 24,6% соответственно выявлялось изменение структуры печени с формированием стеатоза и стеатогепатита. Распространенность вирусных гепатитов В и С была низкой и наблюдалась лишь у одного пациента во 2-й группе. Изменения щитовидной железы характеризовались наличием диффузного токсического зоба в стадии компенсации у 1 больного в 1-й группе и у 5 больных – во 2-й группе. Подтвержденный диагноз сахарного диабета 1 типа наблюдался лишь у одного пациента 1 группы.

Отмечено, что при целиакии чаще наблюдаются изменения со стороны желчного пузыря. По нашим данным, ЖКБ в равной степени выявлялась как в 1-й так и во 2-й группах, однако наличие взвеси («билиарный сладж») чаще отмечался у больных с впервые выявленной целиакией (у 7 пациентов). Мочекаменная болезнь выявлена в обеих группах, что может быть связано с нарушением обмена оксалатов при СНВ.

Известны случаи сочетания язвенной болезнь двенадцатиперстной кишки с целиакией, по данным наших исследований у одного больного 1 группы наблюдалось данное сочетание.

В нашем исследовании у пациентов не наблюдалось полипов тонкой кишки, однако у 2х больных выявлены полипы толстой кишки, а у 3х пациентов – полипы желудка.

Сочетание заболеваний легких с целиакией наблюдалось в единичных случаях. Наличие признаков атеросклеротического поражения аорты и ее ветвей чаще наблюдалось у пациентов 2-й группы пожилого возраста

2.2. Инструментальные методы исследования

2.2.1.Эндоскопические методы обследования

Для диагностики целиакии проводили эндоскопическое исследование при помощи эндоскопа «Olympus» GIF- Q150 (Япония). Исследование заключалось в проведении эзофагогастродуоденоскопии или интестиноскопии. При проведении исследования изучалось состояние слизистой оболочки тонкой кишки, оценивалась цвет слизистой оболочки, высота складок, наличие или отсутствие признаков атрофии. Биопсийный материал получали с помощью щипцовой биопсии из залуковичного отдела 12 перстной кишки или начальных отделов тощей кишки. Количество полученных биоптатов (от 3 до 5 фрагментов) в последующем фиксировалось в формалине и предавалось для гистологического исследования.

Для дифференциальной диагностики с воспалительными заболеваниями кишечника, дивертикулярной болезнью и онкологическими заболеваними проводились ректороманоскопия и колоноскопия с осмотром терминальной части подвздошной кишки с применением аппарата Olympus Evis Lucera CF-FH260AZL (Япония). Автор выражает благодарность сотрудникам эндоскопического отделения ГБУЗ МКНЦ: д.м.н. Быстровской Е.В., врачу Мелик-Огаджанян Н.Б., к.м.н. Зеленикину С.А., к.м.н. Рогозиной В.А., к.м.н. Кириллову О.В. оказавшим неоценимую помощь в проведении эндоскопических исследований больным.

2.2.2. Гистологические методы исследования

Световая микроскопия

Необходимым условием для диагностики целиакии является правильная ориентировка полученного биопсийного материала, поскольку тангенциальные срезы могут привести к ошибочному представлению об атрофии ворсинок. Поэтому первым этапом гистологического исследования являлась правильная ориентировка полученных биоптатов. Затем кусочки слизистой оболочки фиксировались в 10% растворе формалина на

протяжении 24 часов. Далее проводилось промывание фрагментов в воде и их заливка в парафин.

В последующем проводилась стандартная поэтапная фиксация и окраска препаратов. Из полученного фиксированного в парафине фрагмента получали на санном микротоме срезы, по 15-20 из каждого биоптата. Данные срезы имели толщину 4-5 мкм. Срезы выкладывались на предметные стекла. После высушивания, депарафинирования и окрашивания гематоксилином в течение 2-3 минут, полученные срезы промывали в проточной водопроводной воде в течение от 5 до 10 минут и в дистиллированной воде в течение от 2 до 5 минут. Вторым этапом проводилась окраска водным раствором эозина в течение 30 сек. – 1 мин, затем препарат промывали дистиллированной водой в течение 1 мин. Для выявления бокаловидных клеток проводилась ШИК-реакция с контролем амилазой. Последним этапом обработки являлось обезвоживание полученных окрашенных срезов с последующим заключением в канадский бальзам.

Выявленная гистологическая картина СОТК оценивалась в соответствие со стадиями классификации, разработанной M.N.Marsh [139, 140].

Стадия Marsh I (предвоспалительная)	Структура СОТК нормального вида, однако количество МЭЛ более 30-40 на 100 поверхностных энтероцитов.
Стадия Marsh II (лимфоцитарный энтерит).	Увеличение количества МЭЛ с гиперплазией крипт, удлинением и увеличением митотической деятельности. Соотношение глубины крипт и высоты ворсинок несколько менее 1:3-5.
Стадия Marsh III (деструктивная)	Атрофия ворсинок СОТК
Стадия Marsh IIIA (парциальная атрофия ворсинок)	Частичная атрофия ворсинок СОТК, характеризующаяся соотношением высоты

	ворсинок и глубины крипт меньше, чем 1:1.
Стадия Marsh IIIB (субтотальная атрофия ворсинок)	Выявляется атрофия ворсинок СОТК, при этом отдельные ворсинки остаются различимыми.
Стадия Marsh IIIC (тотальная атрофия ворсинок)	Полная атрофия ворсинок СОТК, гистологическая картина напоминает слизистую оболочку толстой кишки.
Marsh IV (гипопластическая атрофия)	Резкое истончение слизистой оболочки, СОТК имеет плоский вид за счет необратимых атрофических изменений.

За помощь в проведении морфологического и морфометрического исследования СОТК автор выражает глубокую признательность всем сотрудникам отделения патологической анатомии (в особенности зав. лаборатории патоморфологии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова проф. Хомерики С.Г., врачу Чикуновой Б.З. и к.м.н. Воробьевой Н.Н.)

2.2.3. Ультразвуковые методы исследования

Проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости осуществлялось на аппарате «SonyRTX 200» для диагностики заболеваний печени, желчного пузыря, селезенки, поджелудочной железы. Особую признательность автор выражает всем сотрудникам отделения, принимавшим участие в обследовании больных.

2.2.4. Рентгенологические методы исследования

Согласно поставленным задачам обследования, всем больным проводилось обследование желудка и тонкой кишки путем рентгенологического исследования. Процедура проводилось с целью выявления рентгенологических признаков СНВ. Автор выражает признательность всем сотрудникам отделения лучевой диагностики, проводившим обследование больных.

2.3. Лабораторные методы исследования

Всем обследованным больным проводились стандартные лабораторные исследования: общий клинический анализ крови и биохимическое исследование с определением: уровня общего белка, альбумина, протромбина, сывороточного железа, билирубина, трансаминаз, ГГТП, щелочной фосфатазы, кальция, натрия, хлора и калия.

Все лабораторные тесты проводились с использованием оборудования клинико-диагностической лаборатории МКНЦ (зав. лабораторией к.м.н. К.К. Носкова) на автоматическом анализаторе Olympus AU-400. Всем сотрудникам лаборатории, принимавшим участие в работе, автор выражает глубокую благодарность.

2.3.1. Определение антител к глиадину

У всех больных целиакией в сыворотке крови стандартным иммуноферментным методом (ELISA) определялись антитела к глиадину (АГА) классов IgA и IgG (IMMCO Diagnostics, США).

Для проведения реакции применяли микролунки, покрытые глиадином в качестве антигена. В микролунки добавляли разведенные буфером сыворотки обследуемых и контрольные растворы, положительные и отрицательные. Положительный контрольный раствор содержит человеческую сыворотку, позитивную к антителам глиадина, соответственно класса A и G. Далее плашки инкубировали, после несвязавшиеся антитела к глиадину были отмыты буферным раствором. Вторым этапом определялись связавшиеся антитела путем добавления в микролунки конъюгата козлиных антител к человеческим иммуноглобулинам (соответственно класса A и G). После 30-минутной экспозиции проводилась отмывание несвязавшегося конъюгата. После добавления в микролунки субстрата фермента тетраметилбензидина появлялся окрашенный продукт реакции. После прекращения реакции стоп-раствором на спектрофотометре определялась концентрация антител при длине волны 450нм. Интенсивность окраски

пропорциональна концентрации антиглиадиновых антител. За уровень нормальных показателей принималось значение АГА IgA - до 10 МЕ/мл, АГА IgG – до 12 МЕ/мл.

2.3.2. Определение антител к тканевой трансглутаминазе

Иммуноферментный метод с применением коммерческих наборов (Orgentec Diagnostics GmbH) использовался для проведения анализа уровня антител к тканевой трансглутаминазе (АТтТГ) IgA и IgG в сыворотке крови Анализ поводится посредством непрямого твердофазного анализа с количественным определением АТтТГ классов A и G. Вначале в микролунки с покрытием высокоочищенной тканевой трансглутаминазы вносят образцы сыворотки больных, а также образцы калибратора и контрольные растворы. Далее проводят инкубацию плашек для реакции связывания антиген-антитело и отмывают буферным раствором несвязавшиеся компоненты. После добавления конъюгата фермента проводили инкубацию лунок в течение 15 минут, свободный конъюгат удалялся путем отмывки. Определение связавшихся антител проводили после добавления субстрата фермента тетраметилбензидина, при наличии АТтТГ полученный конечный продукт реакции оценивали по интенсивности окраски. Реакция останавливалась стоп-раствором, далее на спектрофотометре при длине волны 450нм регистрировалась оптическая плотность и рассчитывался уровень антител в МЕ/мл. Показатели уровня антител ниже 10 МЕ/мл для АТтТГ IgA и 12 МЕ/мл для АТтТГ IgG считались нормальными.

Все иммунологические исследования проводились в клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ старшим научным сотрудником д.м.н. Гудковой Р.Б., которой автор выражает признательность.

2.3.3. Определение активности кишечных карбгидраз в биоптате СОТК

В основу определения активности карбогидраз в биоптатах СОТК положен метод, предложенный А. Далквистом [78], и заключающийся в анализе активности ферментов по количеству глюкозы, отщепляемой из молекул дисахаридов (мальтоза, сахароза, лактоза) и крахмала.

В диссертационной работе определение активности карбогидраз проводилось в два этапа:

1. Инкубация раствора субстрата (0,2%) и 0,1М фосфатном буфере pH 6,5 с ферментным материалом. Инкубация проводилась при 37°С. Время инкубации и количество ферментного материала подбиралось предварительно.

2. На втором этапе полученная на первом этапе глюкоза окислялась глюкоооксидазой. Образующаяся при этой реакции глюконовая кислота под действием перекиси водорода освобождала атомарный кислород. При реакции кислорода с фенолом и 4-аминоантипирином происходило образование хинонимина и окрашивание раствора в красный цвет (реакция Триндера) [218].

Далее определяли интенсивность окраски анализируемого раствора на спектрофотометре GeniusUV (США) в кювете 1 см при длине волны 510нм. Построение калибровочной кривой производилось на основе стандартного раствора глюкозы.

Ферментативная активность измерялась в нг глюкозы освобождаемой в 1 минуту на 1 мг ткани,

2.3.4 Оценка диагностической эффективности методики определения активности карбогидраз СОТК.

В качестве методики определения активности карбогидраз СОТК была использована методика, предложенная А. Далквистом [74] в модификации Триндера [203]. Для установления референтных интервалов, а также определения достоверности и эффективности данной методики был проведен

статистический анализ с вычислением чувствительности, специфичности каждого исследованного фермента, а также вычисления ROC-кривой с определением AUC. Был применён программный пакет SPSS Statistics для вычисления показателей. Был проведен анализ с использованием результатов анализа больных целиакией и контрольной группы.

На основании полученных результатов для глюкоамилазы показатель чувствительности составляет 80%, специфичность – 97%, cut-off – 159.5 ед., AUC – 0,9 (показатель площади кривой имеет высокую диагностическую эффективность метода).

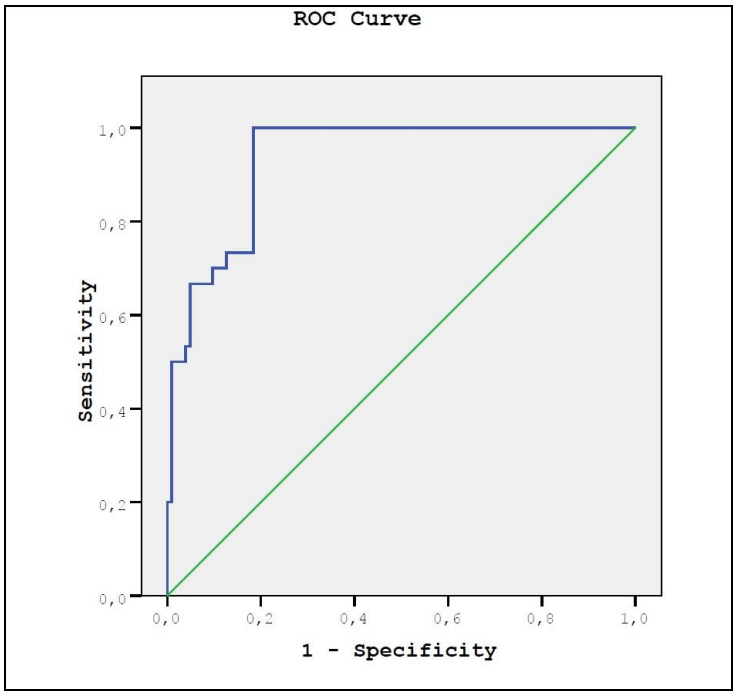

Рисунок 2. Вычисление ROC-кривой для глюкоамилазы.

На основании полученных результатов для мальтазы показатель чувствительности составляет 70%, специфичность – 80%, cut-off – 846 ед., AUC – 0,8 (коэффициент площади кривой указывает на хорошую диагностическую эффективность метода)

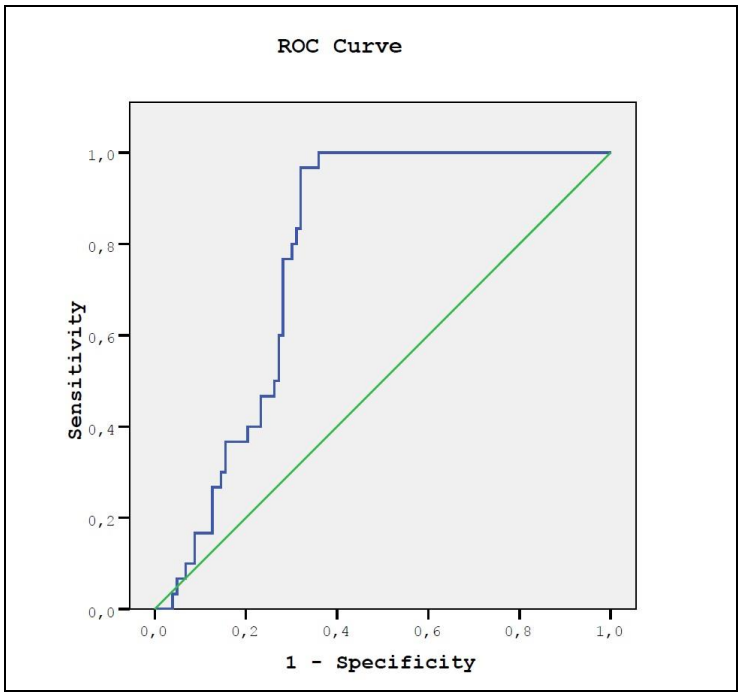

Рисунок 3. Вычисление ROC-кривой для мальтазы.

На основании полученных результатов для сахаразы показатель чувствительности составляет 81%, специфичность – 80%, cut-off – 87,5 ед., AUC – 0,9 (коэффициент площади кривой указывает на высокую диагностическую эффективность метода)

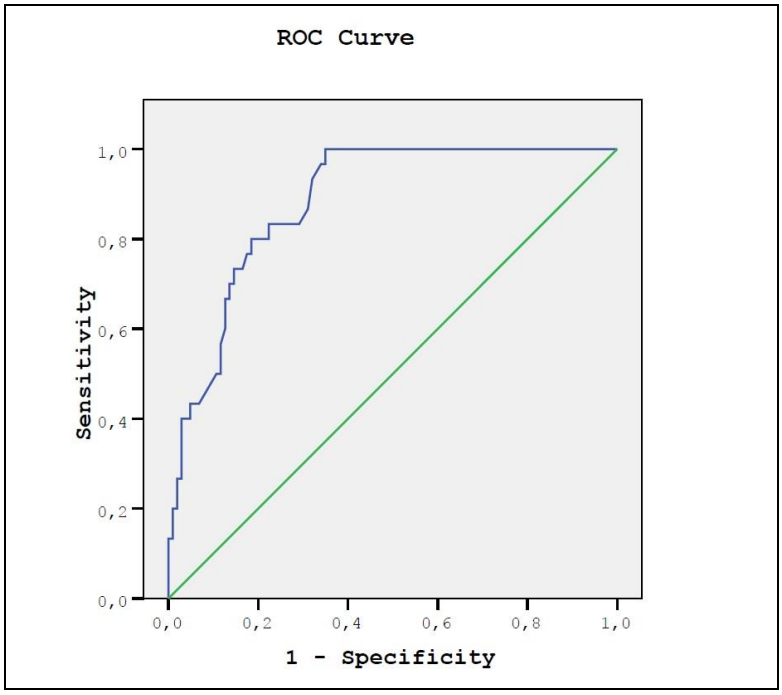

Рисунок 4. Вычисление ROC-кривой сахаразы.

На основании полученных результатов для лактазы показатель чувствительности составляет 87%, специфичность – 90%, cut-off – 32,5 ед., AUC – 0,9 (коэффициент площади кривой указывает на высокую диагностическую эффективность метода)

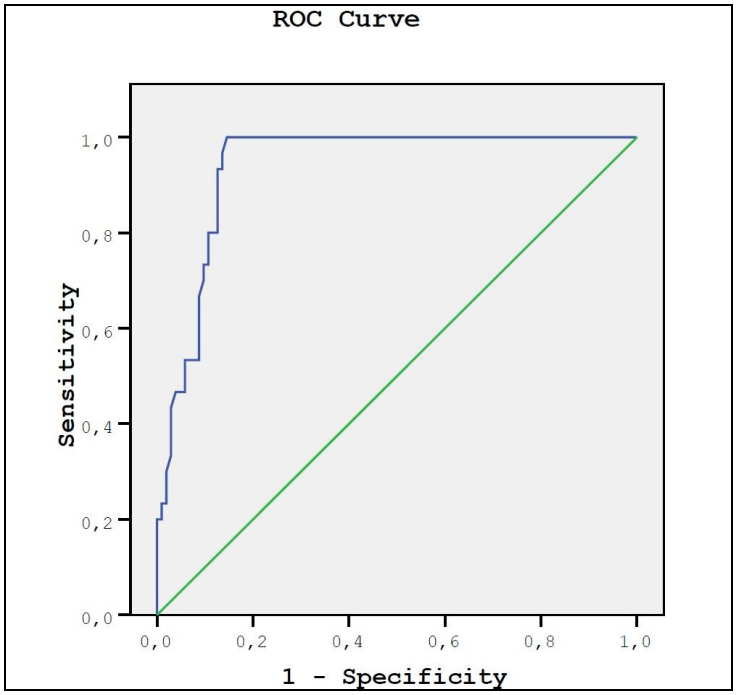

Рисунок 5. Вычисление ROC-кривой для лактазы.

Проведенная статистическая обработка полученных результатов методику определение карбогидраз как метод с высокой чувствительностью и специфичностью, а также с высокой и хорошей диагностической эффективностью.

Полученные результаты были применены для определения частоты недостаточности исследованных ферментов.

2.4. Статистическая обработка полученных результатов

В диссертационной работе использовали методы статистической обработки с применением компьютерной программы «STATISTICA 8.0», использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 18.0 и пакета программы Microsoft Office Excel.

Для проверки равенства средних значений в двух выборках, отвечающих нормальному распределению совокупностей, использовался

критерий Стьюдента. Наблюдаемые различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p<0,05$.

Непараметрические методы статистической обработки применяли в случае получения данных, не имеющих нормального распределения. При подсчете в подобном случае средних показателей выборки больных использовали нахождение медианы и рассчитывали 25-й квартиль и 75-й квартили. Также применялся непараметрический критерий Пирсона (χ^2) для анализа качественных характеристик, т.е. для определения значимости различий двух или нескольких долей или частот. При значении χ^2 больше 3,84 различия в выборках считались статистически значимыми. В случае малых групп (менее 5 наблюдений) пользовались поправка Йейтса. В качестве статистически значимого уровня достоверности при проверке статистических предположений принимали показатель 0,05.

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Активность кишечных карбогидраз у больных целиакией

В группе больных целиакией проведен сбор анамнеза с целенаправленным выявлением непереносимости продуктов, содержащих углеводы, их клинических проявлений, а также исследована активность кишечных карбогидраз в биоптатах СОТК.

3.1.1 Клинические симптомы непереносимости углеводов у больных целиакией

В соответствии с задачами работы у больных целиакией 1 и 2 групп проведен подробный сбор анамнеза с выяснением пищевых интолерантностей, связанных с употреблением продуктов, содержащих сложные углеводы (крупы, картофель) и дисахариды (свекловичный и тростниковый сахар, молоко и молочные продукты), т.е. продуктов в расщеплении которых участвуют ферменты лактаза, сахараза, глюкоамилаза и мальтаза. Результаты опроса отражались в специально разработанной анкете (приложение 1). Симптомами непереносимости считали клинические проявления, которые появлялись в период времени от 30 минут до 2 часов после употребления продукта и проявлялись жидким стулом, схваткообразными болями в животе, вздутием и урчанием (таблица 16).

Из таблицы 16 видно, что наиболее часто больные целиакией предъявляли жалобы на непереносимость молочных продуктов (64 из 103 больных – 62,1%), а из субъективных жалоб чаще встречалось вздутие и урчание в животе, которые появлялись при употреблении продуктов, содержащих сложные углеводы.

Таблица 16

Частота и характер клинических симптомов непереносимости сложных углеводов у больных целиакией (n=103)

Клинические симптомы	Частота непереносимости пищевых продуктов, Абс/%		
	Крахмал	Сахароза	Молоко
Урчание	39/37,8	29/28,1	49/47,5
Вздутие живота	14/13,6	12/11,6	23/22,3
Боли в животе	5/4,8	7/6,8	19/18,4
Жидкий стул	4/3,8	3/2,9	14/13,6
Всего больных	43/41,7	36/34,9	64/62,1

При сопоставлении клинических симптомов непереносимости в двух группах больных целиакией, установлено, что субъективно, больные как в первой, так и во второй группе, чаще отмечали непереносимость молочных продуктов при сравнении с непереносимостью других продуктов (таблица 17).

Таблица 17.

Частота непереносимости углеводов у больных целиакией

Продукты	Частота непереносимости пищевых продуктов, Абс/%	
	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=65)
Крахмал	19/50	24/36,9
Сахар и сладости	18/47,3*	18/27,7
Молоко	31/81,5*	33/50,7

* - $p<0,05$ при сравнении двух групп

Сравнительная оценка клинических симптомов, связанных с непереносимостью сложных углеводов у больных с впервые выявленной целиакией (1-ая группа) и больных, соблюдающих АГД (2-ая группа),

позволила установить, что достоверная разница выявлена только в отношении молочных продуктов и сахара.

Определено, что для больных целиакией более характерны клинические симптомы непереносимости молока, которые выражались в появлении вздутия и урчания в животе. У пациентов, соблюдающих АГД симптомы непереносимости углеводов были менее выражены, однако продолжали тревожить около половины обследованных больных.

3.1.2. Частота снижения и уровень активности кишечных карбогидраз у больных целиакией

Для установления причины возникновения непереносимости некоторых пищевых продуктов проведено изучение активности кишечных ферментов (глюкоамилазы, мальтазы, сахаразы и лактазы) в слизистой оболочке тонкой кишки по методу Далквиста.

При анализе общей группы обследованных пациентов с целиакией (n=103) у 97,1% выявлено снижение активности какой-либо или нескольких из анализируемых карбогидраз, и только трое больных (2,9%) имели показатели активности всех исследуемых ферментов в пределах нормальных значений.

Обнаружено, что у всех 38 пациентов (100%) с впервые выявленной целиакией (1-ая группа) наблюдается снижение активности какой-либо из анализируемых карбогидраз, вместе с тем у 30 пациентов (78,9%) фиксировалось снижение активности абсолютно всех исследованных ферментов.

Во 2-ой группе больных, соблюдающих аглютеновую диету, сниженные показатели активности кишечных ферментов фиксировались реже. Недостаточность того или иного фермента выявлена у 45 из 65 пациентов (69,2%), а снижение активности всех исследованных карбогидраз СОТК

наблюдалась у 17 больных (26,2%). Нормальные показатели активности всех кишечных ферментов зарегистрированы у 3 пациентов (4,6%).

Выполнен сравнительный анализ сопоставления частоты обнаружения сниженных показателей активности карбогидраз СОТК между пациентами 1-ой и 2-ой групп (таблица 18).

Таблица 18

Частота снижения активности карбогидраз у больных целиакией.

Карбогидразы	Частота снижения активности карбогидраз, Абс./%		p, χ^2
	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=65)	
Глюкоамилаза	36/94,7	42/64,6	p < 0,01, χ 2=11,8
Мальтаза	36/94,7	36/55,4	p < 0,01, χ 2=17,6
Сахараза	34/89,5	34/52,3	p < 0,01, χ 2=14,7
Лактаза	34/89,5	53/81,5	p > 0,05, χ 2=1,2
Все карбогидразы	30/78,9	17/26,2	p < 0,01, χ 2=26,9

*- p < 0,01

При сопоставлении частоты дисахаридазной недостаточности между в 1-ой и 2-ой группами обнаружено, что сниженные показатели активности каждого из исследуемых ферментов у больных 1-ой группы выявлялись достоверно чаще, чем у больных, соблюдающих АГД. Абсолютное число больных с дефицитом кишечных ферментов также чаще зафиксировано в 1-ой группе чем во 2-ой (p< 0,01).

Количественные показатели активности различных карбогидраз у больных целиакией в обеих группах изменялись в широких пределах, однако

в среднем были существенно ниже показателей контрольной группы (таблица 19).

Таблица 19

Активность карбогидраз слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией (нг глюкозы/мг ткани х мин.)

Карбогидразы	Активность карбогидраз Med(V25; V75)		
	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=65)	Контрольная группа (n=30)
Глюкоамилаза	105,5 (65,0;138,0)*#	140,0 (113,0; 250,0)*	490 (231,5;699,25)
Мальтаза	140 (115,25; 318)*#	790,0 (390,0; 980,0)	887,0 (854,5;1146)
Сахараза	23,0 (11,0; 41,75)*#	63,0 (43,0; 91,0)*	124,0 (94,0;210)
Лактаза	11,8 (10; 14)*	12,0 (9,4; 14,0)*	56,0 (46,0;77,25)

*- $p<0,05$ при сравнении с контрольной группой

#- $p<0,05$ при сравнении между 1 и 2 группами

Представленная таблица демонстрирует, что средние значения активности каждой их исследуемых карбогидраз (глюкоамилазы, мальтазы, сахаразы и лактазы) были достоверно ниже у больных с впервые выявленной целиакией (1-я группа) по сравнению с контролем. При сравнении данных показателей между двумя группами, зафиксировано, что средний уровень глюкоамилазы, сахаразы и мальтазы в группе больных, соблюдающих АГД достоверно возрастал, в то время как средние значения лактазы во 2-ой группе сохранялись такими же низкими как и в 1-ой группе обследованных.

Анализ средних показателей активности карбогидраз во 2-ой группе показал, что в результате соблюдения АГД ферментативная активность значительно возрастала. Однако при сопоставлении с контрольной группой средние показатели глюкоамилазы, сахаразы и лактазы оставались

достоверно ниже. Во 2-ой группе лишь средние показатели мальтазы достоверно не отличались от контрольных ($p<0,05$).

В качестве клинического примера, отражающего состояние ферментативной активности слизистой оболочки тонкой кишки у больных с впервые выявленной целиакией, приводим следующую историю болезни.

Клинический пример 1.

Больная П., 30 лет (история болезни № 2011).

Поступила в отделение патологии кишечника с жалобами на урчание и вздутие живота, повышенное газообразование, стул полуоформленный или кашицеобразный (тип 6 по Бристольской шкале), обильный (до 700-1000 мл в сутки), сероватого цвета, с умеренной примесью слизи, 1 раз в сутки, похудание на 14 кг за последние 4 месяца, отрыжку воздухом, судороги мышц кистей и пальцев рук, стоп, отеки ног, боли в области грудины, нарушение менструального цикла (отсутствие менструаций в течение последних 6 месяцев), выпадение волос.

Из анамнеза: Родилась в срок доношенным ребенком. В детстве не отмечалось отставания в умственном или физическом развитии от сверстников. Menses с 15 лет, регулярные, в умеренном количестве, аменорея последние 6 месяцев. Считает себя больной с 2006 года, когда через 3 месяца после родов начали беспокоить многократные рвоты, жидкий водянистый стул до 10 раз в сутки, опоясывающие боли в животе. В поликлинике по месту жительства заподозрена язва желудка (обследование не проводилось) и назначено лечение с положительным эффектом. Через месяц отметила появление густого налета на языке с формированием гнойных язв, по поводу которого получала местное лечение с положительным эффектом. Через полгода после родов вновь появился жидкий стул, рвота, исчезли менструации, стала терять в весе (похудела с 53 кг до 37 кг), отмечала выраженную слабость. Стационарное лечение с диагнозом: Послеродовый гипопитуитаризм. В анализах впервые выявлено снижение уровня гемоглобина до 80 г/л. Назначено лечение метипредом (4 мг.) в течение месяца + эутирокс. Проводилось обследование: колоноскопия - хронический очаговый проктит, хроническая анальная трещина, рубцовые изменения ануса; МРТ головного мозга – без патологии. После выписки чувствовала себя удовлетворительно, набрала вес до 53 кг, поносов не было. В сентябре 2009 года – вновь появление диареи, похудание. Стационарно проводилось лечение и обследование. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС): хронический гастрит, ультразвуковое исследование органов брюшной полости: диффузные изменения и увеличение левой доли печени, перегиб желчного

пузыря. В анализах крови сохранялся низкий уровень гемоглобина (80 г/л). В феврале 2010 года – появление отеков нижних конечностей, по поводу чего вновь была госпитализирована. Проводился дифференциальный диагноз между болезнью Крона и лимфомой тонкой кишки, ВИПомой поджелудочной железы, амилоидозом. Проводились: ЭГДС – эрозивный эзофагит; колоноскопия - без патологии; компьютерная томография органов брюшной полости - жировой гепатоз. Начато лечение сульфасалазином 3г/сутки, преднизолоном 30 мг/сутки в течение месяца и рекомендована госпитализация в ЦНИИ Гастроэнтерологии.

При осмотре в отделении объективно отмечалось состояние средней степени тяжести, пониженный индекс массы тела до 14,4 кг/м^2 (вес 38 кг, рост 162 см). Кожные покровы бледные, положительный симптом "мышечного валика", пастозность голеней и стоп. Со стороны легочной системы – значимых отклонений от нормы не зафиксировано. Отмечалась незначительная тахикардия (ЧСС=86 уд/мин) и умеренная гипотония (артериальное давление 100/60 мм рт.ст). Язык у корня обложен белым налетом. При осмотре живота отмечалось визуальное равномерное вздутие, а при пальпации снижение тонуса кишечных петель.

Анализы крови:

Общий клинический анализ крови: Нв 9,1 г/дл, Эр 2,9*10^{12}/л, Лейк. 3,6*10^9/л, п/я 4%, с/я 69 %, эоз. 1%, лимф. 23%, моно. 3 %, СОЭ 5мм/ч.

Биохимический анализ сыворотки крови: Холестерин 6,6 ммоль/л, об.белок 50,5 г/л, альбумин 27,4%, железо – 3,5, калий - 2,53 ммоль/л, кальций – 2,0 ммоль/л, натрий - 140,4 ммоль/л, хлор – 104,0 ммоль/л.

Исследование титра антител: АТтТГ IgA – 120 ЕД/мл, АГА IgA – 140 ЕД/мл.

УЗИ органов брюшной полости: эхографические признаки диффузных изменений печени и поджелудочной железы.

ЭГДС с биопсией из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки: Пищевод проходим. Слизистая оболочка розовая, в дистальном отделе отечная, покрыта белым налетом. Сосудистый рисунок сохранен. Кардия не смыкается. Перистальтика удовлетворительная. Желудок обычной формы. В желудке незначительное количество светлой жидкости. Угол желудка не изменен. Складки средней высоты. Слизистая оболочка розовая, отечная, в антральном отделе зернистая. Перистальтика удовлетворительная. Привратник проходим. Луковица 12-ти перстной кишки средних размеров, слизистая оболочка розовая, луковица не деформирована. Фатеров сосочек не визуализируется. Тощая кишка без особенностей. Уреазный тест

отрицательный. Заключение: Поверхностный гастрит. Недостаточность кардии. Эзофагит. Нр – отрицат.

Гистологическое исследование биоптата тощей кишки (рис.6): кишечные ворсины отсутствуют. Отмечается десквамация эпителия ворсин на значительном протяжении. На остальных участках эпителий уплощен. Отмечается повышение количества межэпителиальных лимфоцитов и уменьшение количества бокаловидных клеток. Глубина крипт увеличена. Собственная пластинка инфильтрирована лимфоцитами и плазмоцитами в значительном количестве с небольшой примесью эозинофилов. Заключение: Гистологическая картина с признаками хронического атрофического дуоденита может свидетельствовать о наличии целиакии, Марш III С.

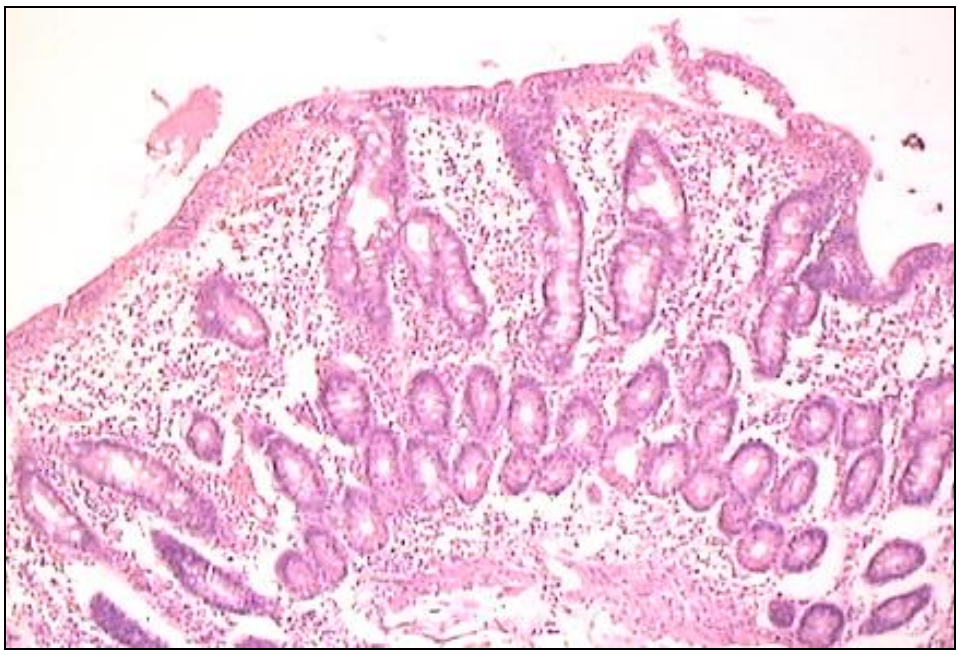

Рисунок 6. Больная П. Тотальная атрофия ворсин слизистой оболочки тонкой кишки (IIIС по классификации Марша). Окраска гематоксилин эозином. Увел. Х120.

Исследована активность карбогидраз СОТК методом Далквиста: глюкоамилаза - 104 нг глюкозы/мг ткани х мин (норма более 158), мальтаза - 196 (норма более 844), сахараза - 20 (норма более 66), лактаза - 8 (норма более 15).

На основании иммунологического исследования и морфологического заключения больной сформулирован клинический диагноз: Целиакия, впервые выявленная, СНВ 3 степени тяжести с нарушением белкового, витаминного и минерального обмена. Гипопротеинемия. Гипопротеинемические отеки. Железодефицитная анемия средней степени тяжести. Кахексия. Остеопороз позвоночника.

На данном примере продемонстрировано типичное течение целиакии, клиническая картина которой ярко проявилась после родов в виде диареи, полифекалии, железодефицитной анемии. В дальнейшем развилось нарушение всех видов обмена веществ. Несмотря на типичное течение заболевания, впервые гистологическое исследование слизистой оболочки тощей кишки проведено только через 4 года от начала клинических проявлений в ЦНИИГ, где был установлен правильный диагноз. Исследование активности карбогидраз слизистой оболочки тонкой кишки показало, что активность всех исследуемых карбогидраз резко снижена, т.е. проведенное исследование свидетельствовало об имеющемся у больной выраженном нарушении мембранного пищеварения, что помимо синдрома нарушенного всасывания усугубляло состояние больной.

Таким образом, у больных с впервые выявленной целиакией чаще чем у больных, соблюдающих АГД, отмечалось наличие недостаточности карбогидраз СОТК. В период соблюдения АГД наблюдалось повышение активности всех исследуемых ферментов, однако их средние показатели не всегда достигали нормальных значений. Уровень мальтазы в группе больных, соблюдающих АГД, не отличался от средних значений в группе контроля, что может свидетельствовать о восстановлении данного фермента в результате соблюдения АГД. В то же время низкие показатели уровня лактазы, обнаруженные в группе больных с впервые выявленной целиакией, сохранялись такими же низкими и в группе больных, соблюдающих АГД, что может свидетельствовать о наличии у больных целиакией лактазной недостаточности, не поддающейся коррекции путем соблюдения АГД.

3.1.3. Связь между активностью кишечных карбогидраз и степенью атрофии СОТК

Учитывая выраженные атрофические изменения СОТК, возникающие в результате аутоиммунных процессов при целиакии, представлялось

интересным определение взаимосвязи активности кишечных ферментов и степени атрофии тонкокишечных ворсин.

Проведен корреляционный анализ с вычислением непараметрического рангового коэффициента Спирмена между значением активности ферментов и степенью атрофии СОТК.

Выявлено, что коэффициент ранговой корреляции Спирмена для глюкоамилазы составляет r_s=-0,4075, достоверность p=0,00002; для мальтазы– r_s = -0,5507, достоверность p= 0,0000; для сахаразы составляет r_s = -0,5029, достоверность p=0,000; для лактазы – r_s = -0,3059, достоверность p= 0,0017 (рис.7-10).

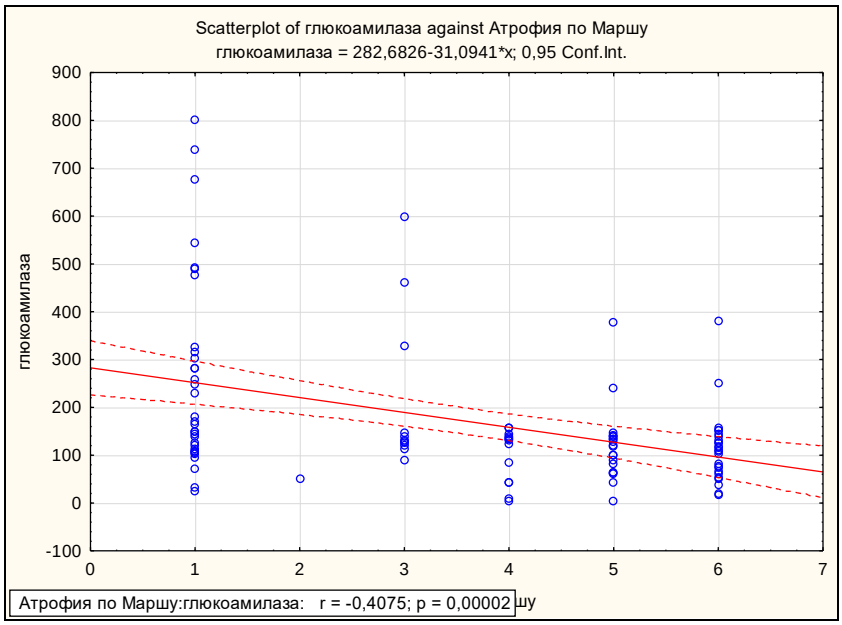

Рис. 7. Активность глюкоамилазы в зависимости от степени атрофии СОТК по Маршу

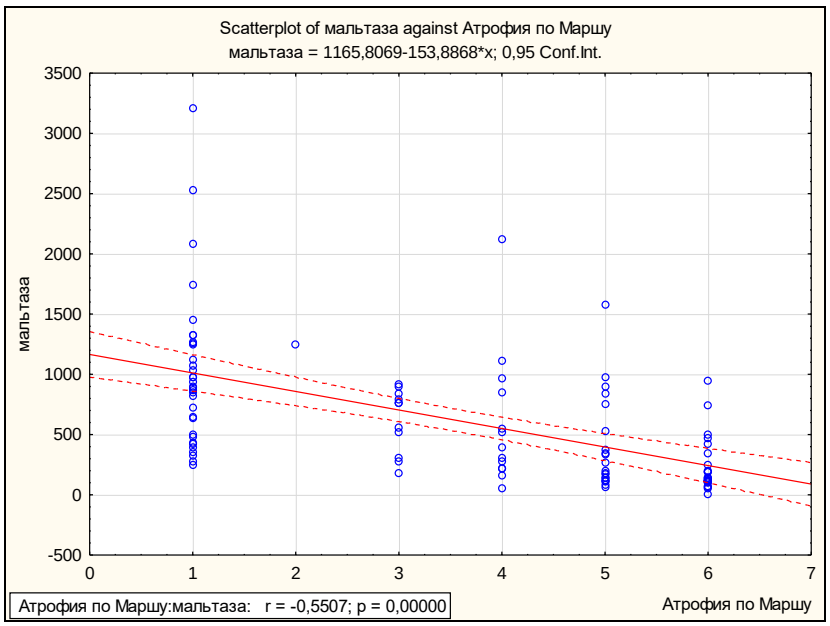

Рис. 8. Активность мальтазы в зависимости от степени атрофии СОТК по Маршу

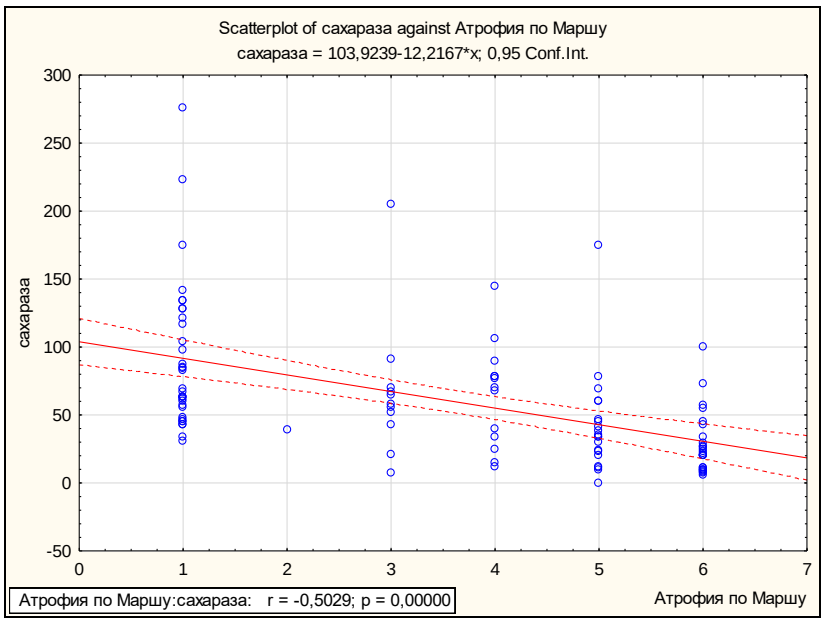

Рис. 9. Активность сахаразы в зависимости от степени атрофии СОТК по Маршу

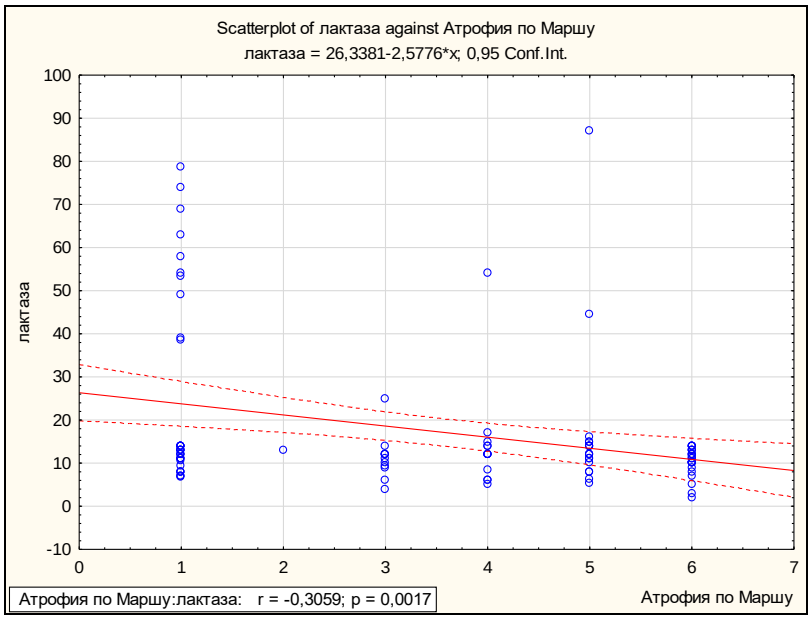

Рис. 10. Активность лактазы в зависимости от степени атрофии СОТК по Маршу

Таким образом проведенное исследование показало высокую степень обратной зависимости уровня всех кишечных карбогидраз от степени атрофии СОТК. Более тесная взаимосвязь выявлена между активностью мальтазы (r_s= -0,5507) и сахаразы (r_s = -0,5029) и степенью атрофии СОТК по Маршу. Активность глюкоамилазы в меньшей степени зависела от атрофических изменений СОТК (r_s= -0,4075). Наименьшая связь зафиксирована между уровнем активности лактазы и степенью атрофии по Маршу (r_s= -0,3059).

Из полученных данных следует, что по мере восстановления СОТК, активность всех исследованных кишечных ферментов повышается, что свидетельствует о положительном влиянии основной этиотропной терапии целиакии - строгого соблюдения АГД. Выявленная менее слабая зависимость активности лактазы от степени атрофии объясняет наличие дефицита данного фермента у больных даже при строгом соблюдении АГД.

3.1.4. Связь между активностью кишечных карбогидраз и длительностью соблюдения АГД

Учитывая возрастание уровня активности кишечных карбогидраз по мере восстановления структуры СОТК, представляло интерес исследование динамики активности ферментов на протяжении всего периода соблюдения больными АГД. В связи с этим проанализирована тенденция изменения степени атрофии ворсин СОТК во 2-ой группе больных в зависимости от длительности соблюдения АГД (таблица 20).

Таблица 20.

Гистологическая картина СОТК в различные сроки соблюдения АГД у больных 2-ой группы

Длительность соблюдения АГД (мес.)	Гистологическая характеристика СОТК (степень атрофии по Маршу)					
	Норма	I	II	IIIA	IIIB	IIIC
3мес. - 59мес. (n= 32)	8	1	7	7	7	2
60-119 мес (n= 16)	13	-	-	1	2	-
120 мес. и более (n= 17)	12	-	3	2	-	-
Всего (n=65)	33	1	10	10	9	2

Согласно полученным в ЦНИИ гастроэнтерологии результатам, восстановление СОТК при целиакии происходит в срок до 5 лет. В связи с этим проведен анализ гистологической картины СОТК в зависимости от длительности соблюдения АГД с пятилетним периодом разделения наблюдаемых клинических случаев. По полученным результатам выявлено, что с течением времени соблюдения АГД уменьшается частота выявления атрофических форм изменений СОТК, в то же время повышается выявление больных с нормальной гистологической картиной СОТК (в группах более 5 лет соблюдения АГД).

В зависимости от сроков соблюдения АГД проанализирована динамика активности кишечных ферментов (рис. 11). Динамическое наблюдение за больными 2-ой группы показало, что в период до 10 лет (с 3 мес до 119 мес.) наблюдается постепенное повышение частоты нормальной активности ферментов. Наиболее существенные изменения можно отметить в срок от 5 до 10 лет. Однако небольшое число больных в наблюдаемых группах не позволяет делать однозначные выводы. В группе больных, соблюдающих АГД более 10 лет (120 мес. и более), нормальные показатели активности кишечных ферментов наблюдались примерно с равной частотой в группе от 5 до 10 лет соблюдения АГД, за исключением сахаразы, которая демонстрировала тенденцию к повышению выявления нормальных показателей активности. Отсутствие достоверной динамики увеличения частоты нормальных показателей глюкоамилазы, мальтазы и лактазы, по-видимому, связано с тем, что в данной группе больных у 29,4% от общего количества пациентов, несмотря на 10-летнее соблюдение АГД, отсутствовало полное восстановление структуры СОТК. Отсутствие полного восстановления СОТК в данной группе, вероятно, объясняется периодическим нарушением АГД в различные периоды жизни пациентов.

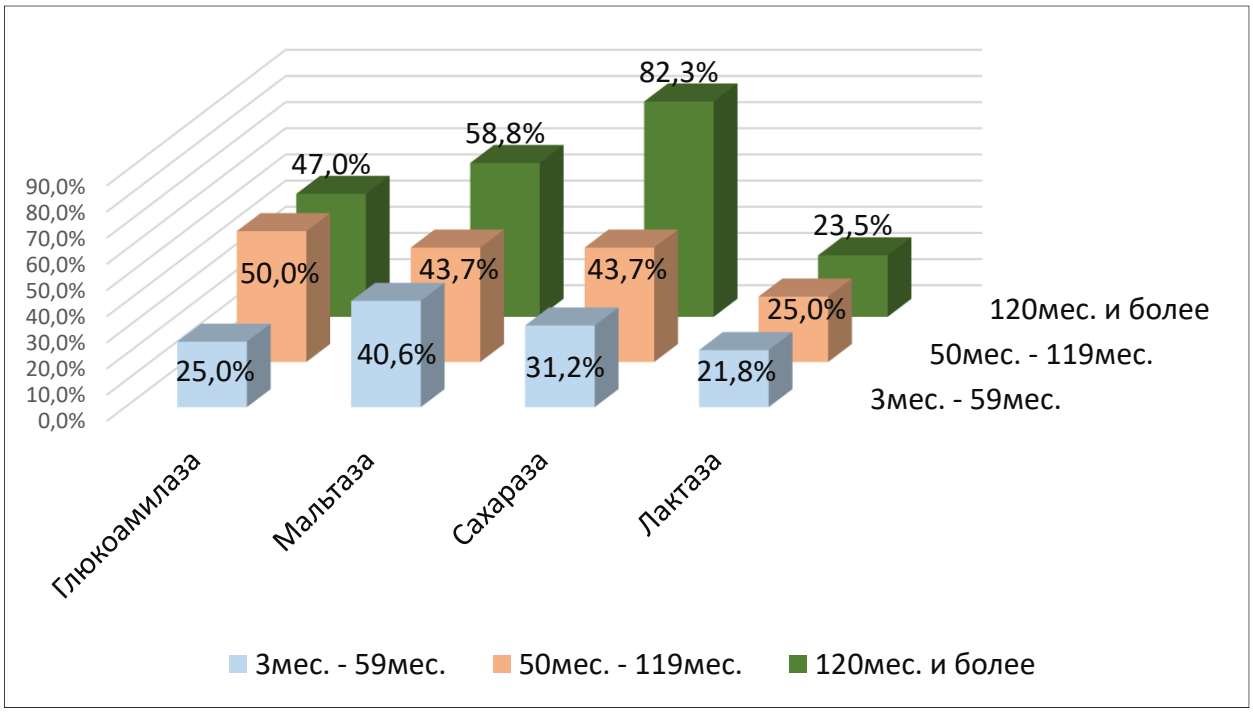

Рисунок 11. Частота выявления нормальных показателей карбогидраз у больных целиакией 2-ой группы в различные сроки соблюдения АГД (%).

Для более глубокого анализа динамики изменения активности карбогидраз проведено изучение средних показателей активности каждого фермента в различные сроки соблюдения АГД и сопоставление их с контрольной группой (таблицы 21-24).

Таблица 21.

Активность глюкоамилазы СОТК у больных целиакией в разные сроки соблюдения АГД (нг глюкозы/мг ткани х мин.)

Длительность АГД (годы)	Активность глюкоамилазы, нг глюкозы/мг ткани х мин Me (V25;V75)	Контрольная группа (n=30), достоверность
От 3 мес. до 5 лет (n=32)	132,0 (102,25;157,25)	p<0,01
От 5 лет до 10 лет (n= 16)	160,0 (102,75;305,25)	p<0,05
Более 10 лет (n=17)	150,0 (129,0;325,0)	p<0,01

На основании полученных данных выявлено, что медиана активности глюкоамилазы во 2-ой группе имела тенденцию к повышению с течением лет соблюдения АГД (медиана показателей активности варьировала от 132,0 до 150,0 нг глюкозы/мг ткани х мин.). Однако даже через 10 лет не выявлено повышения медианы активности до нормальных показателей, о чем свидетельствует достоверное отличие от средних показателей активности глюкоамилазы в группе контроля.

Таблица 22.

Активность мальтазы СОТК у больных целиакией в разные сроки соблюдения АГД (нг глюкозы/мг ткани х мин.)

Длительность АГД (годы)	Активность мальтазы, нг глюкозы/мг ткани х мин Me (V25;V75)	Контрольная группа (n=30), достоверность
От 3 мес. до 5 лет (n=32)	750,0 (354,75;911,25)	p<0,05
От 5 лет до 10 лет (n= 16)	641,0 (411,75;1261,25)	p>0,05
Более 10 лет (n=17)	900,0 (437,0;1253,0)	p>0,05

Приведенные данные исследования (табл. 22). выявили положительную динамику в изменении активности мальтазы на протяжении всего периода наблюдения (от 750,0 до 900,0 нг глюкозы/мг ткани х мин.). В первые пять лет соблюдения АГД активность мальтазы не достигала показателей контрольной группы (p<0,05), однако уже в последующие пять лет средние показатели мальтазы достоверно не отличались от контроля. Такие же данные получены и в группе больных, соблюдающих АГД более 10 лет. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о нормализации активности данного фермента по мере длительности соблюдения АГД.

Таблица 23.

Активность сахаразы СОТК у больных целиакией в разные сроки соблюдения АГД (нг глюкозы/мг ткани х мин.)

Длительность АГД (годы)	Активность сахаразы, нг глюкозы/мг ткани х мин Me (V25; V75)	Контрольная группа (n=30), достоверность
От 3 мес. до 5 лет (n=32)	51,5 (37,75;68,5)	p<0,01
От 5 лет до 10 лет (n=16)	63,0 (53,75;99,5)	p<0,05
Более 10 лет (n=17)	87,0 (70,0;134,0)	p<0,05

При анализе активности сахаразы отмечается тенденция к повышению ее медианы с течением времени соблюдения АГД (с 51,5 до 87,0 нг глюкозы/мг ткани х мин). Однако уровень активности фермента повышается незначительно, что подтверждается наличием достоверных отличий от средних показателей в группе контроля. При этом достоверная разница при сравнении с контрольной группой сохраняется на протяжении всех временных интервалов.

Таблица 24.

Активность лактазы СОТК у больных целиакией в разные сроки соблюдения АГД (нг глюкозы/мг ткани х мин.)

Длительность АГД (годы)	Активность лактазы, нг глюкозы/мг ткани х мин; Me (V25; V75)	Контрольная группа (n=30), достоверность
От 3 мес. до 5 лет (n=32)	12,0 (8,0;14,0)	p<0,01
От 5 лет до 10 лет (n=16)	12,5 (11,75;20,25)	p<0,01
Более 10 лет (n=17)	12,0 (9,5;14,0)	p<0,01

Анализ динамики активности лактазы в различные сроки соблюдения АГД показал отсутствие значимых изменений с течением времени соблюдения АГД. Показатели активности лактазы оставались низкими как у пациентов, находящихся на начальном этапе соблюдения АГД, так и у пациентов более 10 лет исключающих из своего рациона глютен. Средние значения активности лактазы оставались в пределах 12,0–12,5 нг глюкозы/мг ткани х мин и при сравнении с контрольной группой демонстрировали высокая степень достоверности различий.

С целью подтверждения гипотезы отсутствия четкой взаимосвязи уровня активности кишечных ферментов от длительности соблюдения АГД выполнен корреляционный анализ. Зафиксировано отсутствие существенных корреляционных связей между уровнем активности следующих кишечных

ферментов: глюкоамилазы (r=0,20, p=0,10), мальтазы (r=0,15, p=0,20) и лактазы (r=0,08, p=0,48) и длительностью соблюдения АГД (рис. 12-14).

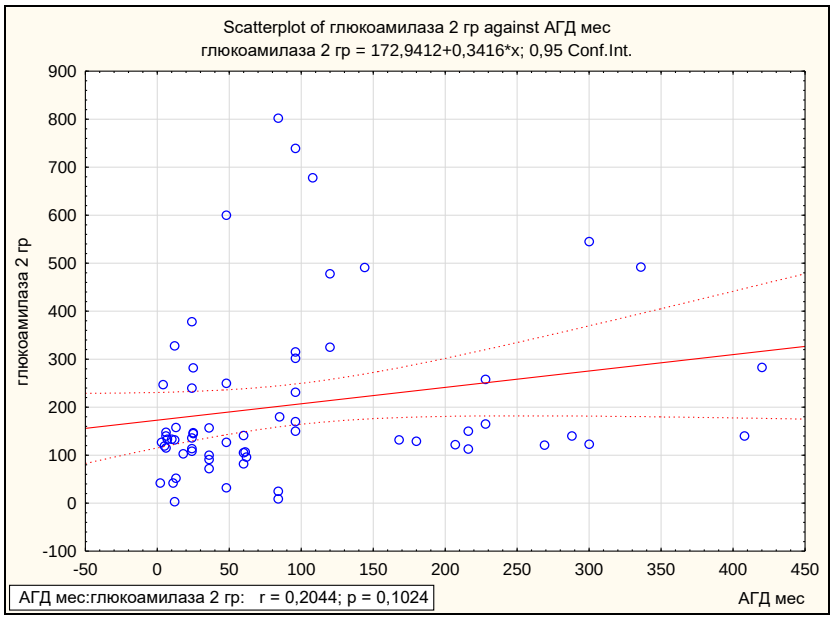

Рис. 12. Активность глюкоамилазы в зависимости от длительности соблюдения АГД.

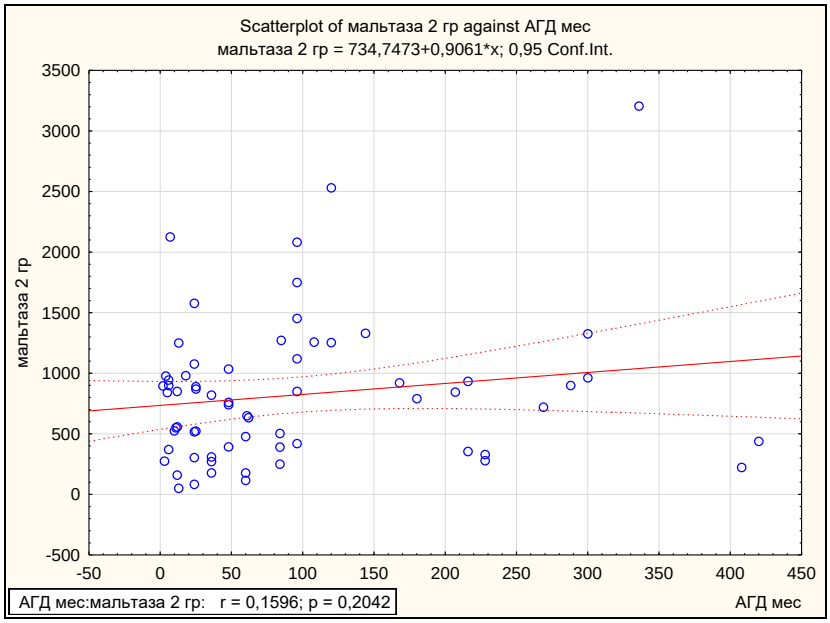

Рис. 13. Активность мальтазы в зависимости от длительности соблюдения АГД.

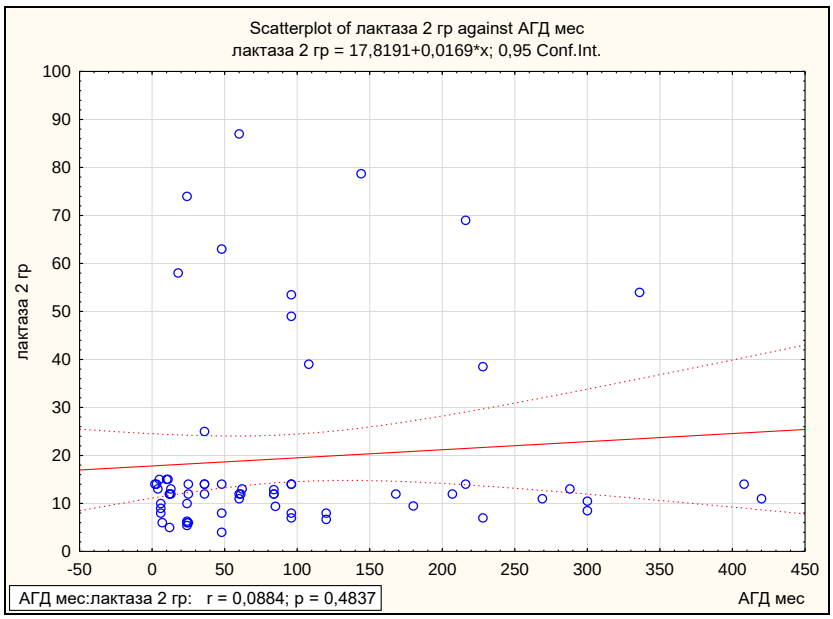

Рис. 14. Активность лактазы в зависимости от длительности соблюдения АГД.

В тоже время при анализе взаимосвязи между длительностью соблюдения АГД и уровнем активности сахаразы отмечено достоверное наличие корреляционной связи минимальной силы (r=0,36, p=0,002) (рис.15).

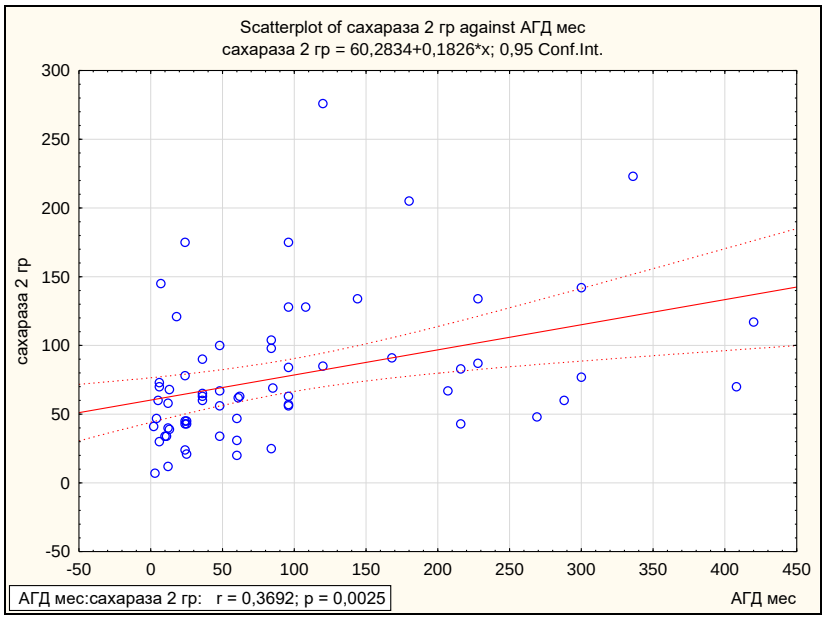

Рис. 15. Активность сахаразы в зависимости от длительности соблюдения АГД.

В результате проведенного исследования получены данные о том, что активность карбогидраз СОТК имеет умеренную тенденцию к повышению в

зависимости от длительности соблюдения АГД (за исключением лактазы). Зафиксирована нормализация уровня активности мальтазы практически у всех пациентов, соблюдающих АГД, уже в течение первых пяти лет. Далее активность мальтазы остается стабильно высокой без тенденции к повышению, что вероятно отражается в отсутствии значимой корреляционной связи между ее уровнем и длительностью соблюдения АГД. Достоверной связи между уровнем ферментативной активности глюкоамилазы и лактазы и годами соблюдения АГД также не получено. Выявлена незначительная зависимость активности сахаразы от длительности соблюдения АГД.

Таким образом, недостаточное количество ферментов, имеющееся даже у больных длительно соблюдающих АГД, может приводить к возникновению клинических симптомов, что нередко принимается за обострение заболевания. В тоже время, наличие у части больных атрофических изменений СОТК, даже при строгом соблюдении АГД, не исключает вероятность периодического нарушения АГД в отдельно взятые интервалы времени, что может негативно влиять на восстановление СОТК, а также на активность карбогидраз.

3.1.5. Связь между активностью кишечных карбогидраз и уровнем антител к тканевой трансглутаминазе

Учитывая выявленную связь между степенью атрофии СОТК и уровнем кишечных ферментов, возникла необходимость в оценке степени аутоиммунной активности заболевания, которую мы анализировали по уровню аутоантител к тканевой трансглутаминазе. Проведен корреляционный анализ между активностью каждого фермента и уровнем антител к тканевой трансглутаминазе класса IgA и IgG (Рис. 16).

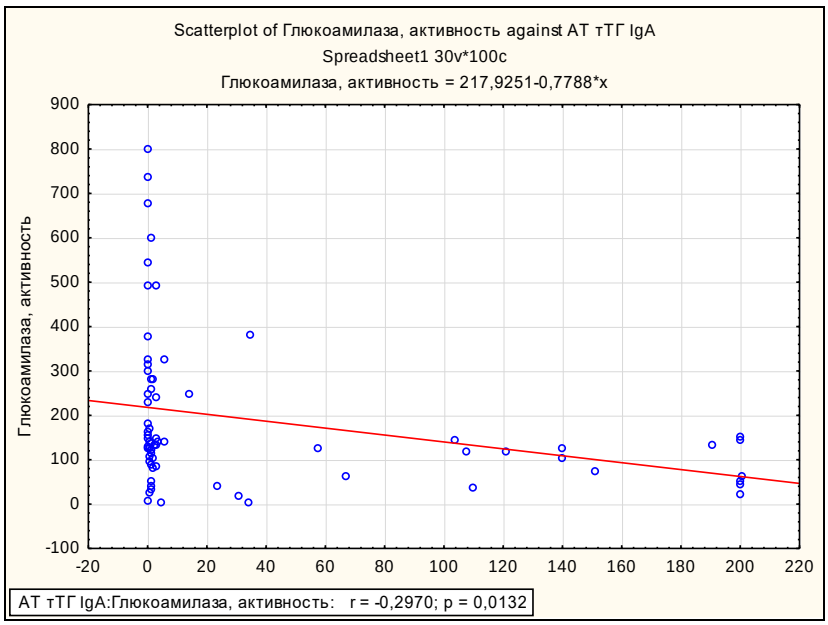

Рис. 16. Активность глюкоамилазы в зависимости от антител к тканевой трансглутаминазе IgA

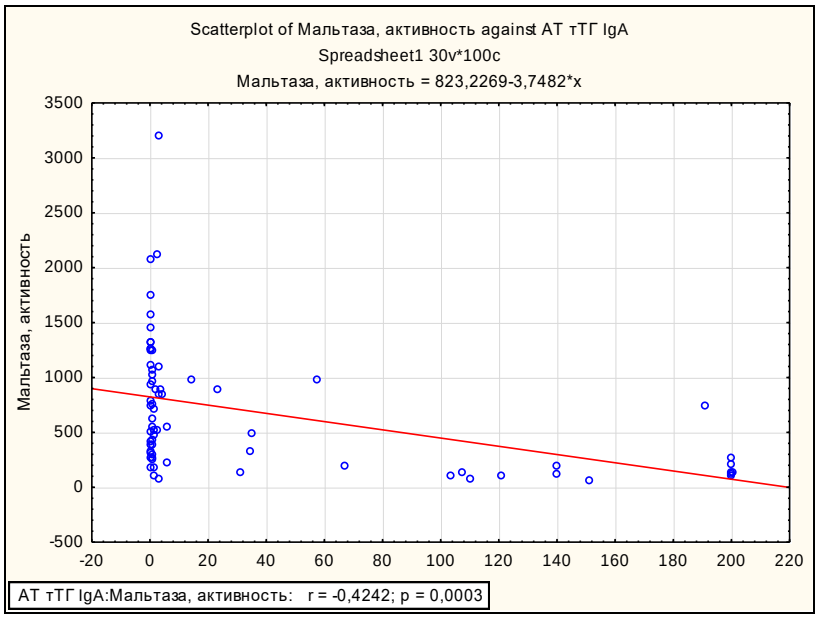

Рис. 17. Активность мальтазы в зависимости от уровня антител к тканевой трансглутаминазе IgA

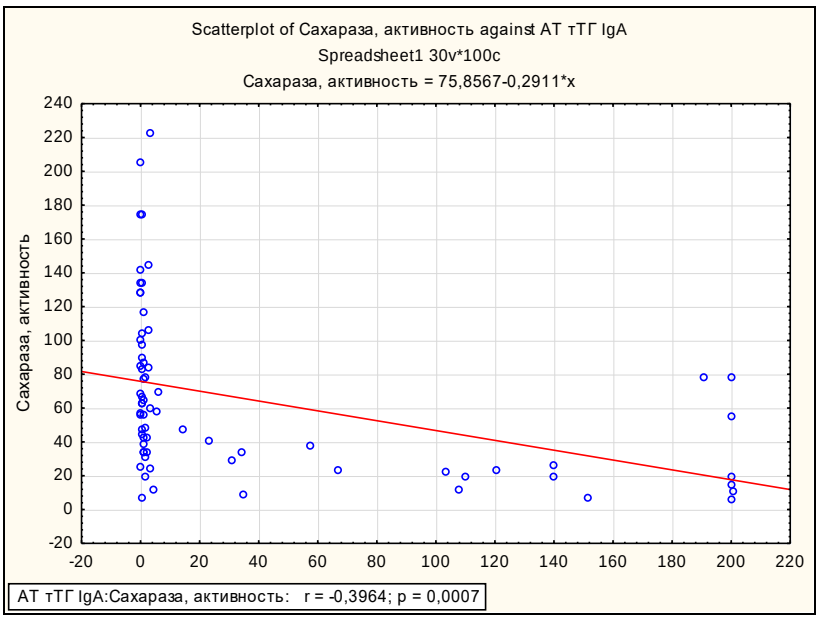

Рис. 18. Активность сахаразы в зависимости от уровня антител к тканевой трансглутаминазе IgA

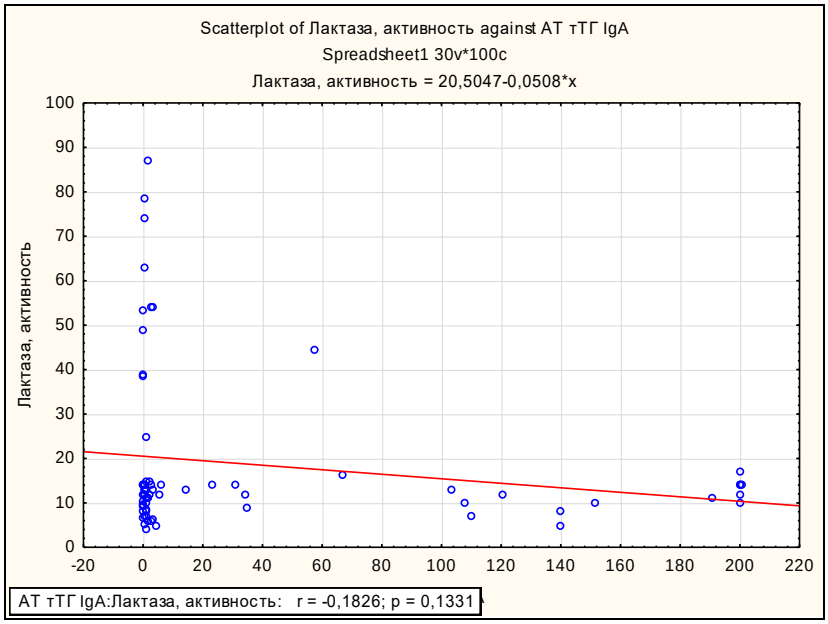

Рис. 19. Активность лактазы в зависимости от уровня антител к тканевой трансглутаминазе IgA

Отмечена достоверная обратная корреляционная связь между активностью глюкоамилазы, мальтазы, сахаразы и уровнем антител IgA к тканевой трансглутаминазе. Наиболее тесная связь зафиксирована между активностью мальтазы (r= -0,4242) и сахаразы (r = -0,3964) и уровнем антител IgA к тканевой трансглутаминазе. Менее тесная достоверная зависимость наблюдалась между уровнем антител IgA к тканевой трансглутаминазе и

уровнем глюкоамилазы (r= -0,2970). Уровень активности лактазы не зависел от уровня антител IgA к тканевой трансглутаминазе (r= -0,1826).

Аналогичное корреляционное исследование проведено в отношении антител к тканевой трансглутаминазе класса IgG (рис. 20-23).

Достоверная обратная взаимосвязь выявлена между уровнем АТтТГ IgG и активностью мальтазы и сахаразы, однако связь эта была достаточно слабая, о чем свидетельствуют низкие показатели коэффициента корреляции (r= -0,2739 и r= -0,2562, соответственно). В отношении оставшихся двух ферментов (глюкоамилазы и лактазы) значимых результатов, подтверждающих зависимость уровня их активности от уровня АТтТГ IgG получено не было (r= -0,1893 и r= -0,1559, соответственно) (рис. 20,23).

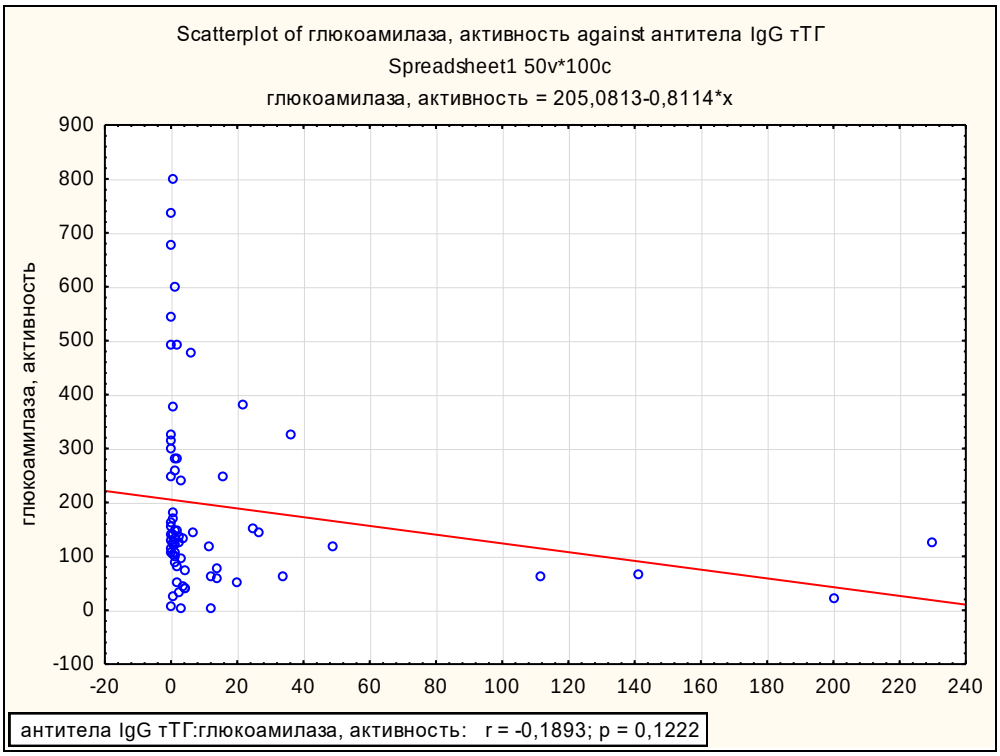

Рисунок 20. Активность глюкоамилазы в зависимости от уровня антител к тканевой трансглутаминазе IgG

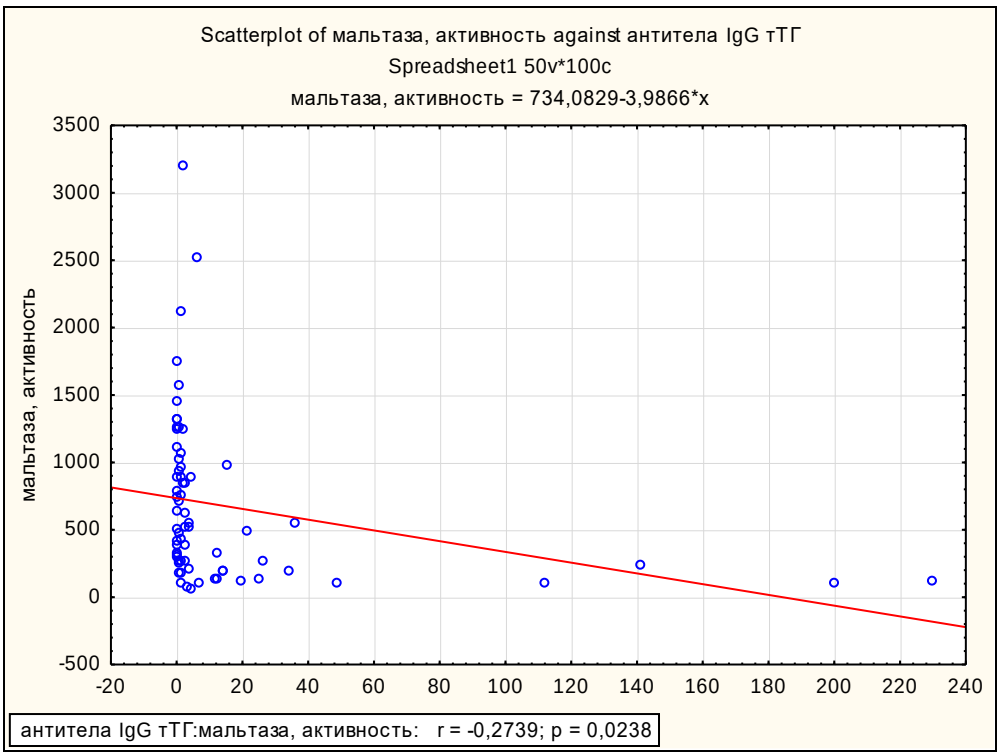

Рисунок 21. Активность мальтазы в зависимости от уровня антител к тканевой трансглутаминазе IgG

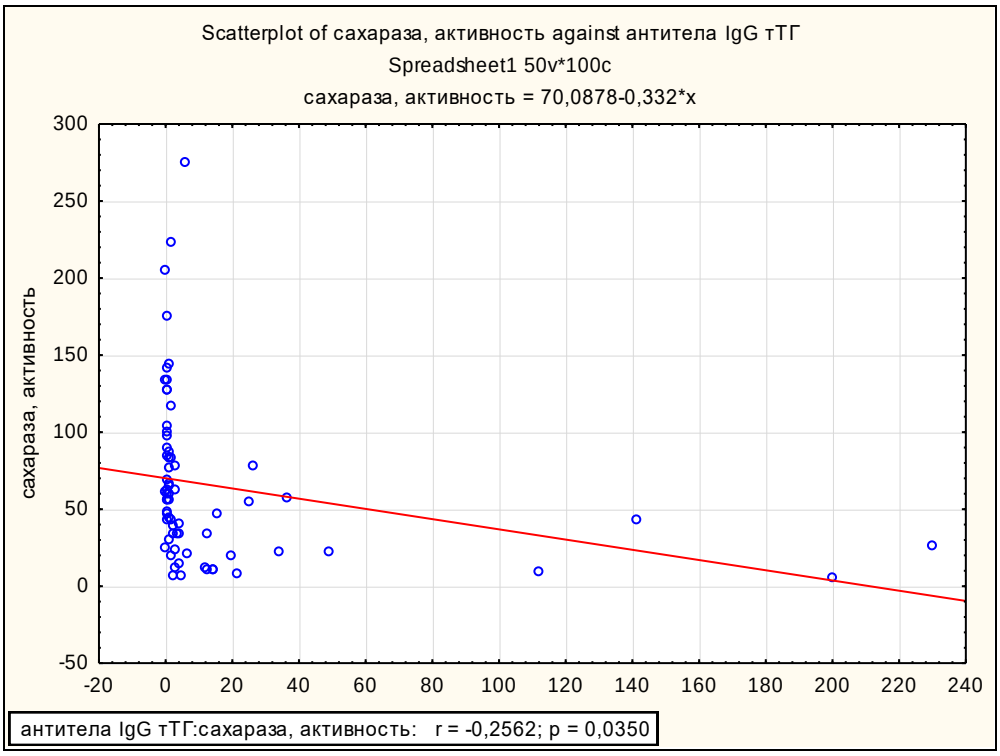

Рисунок 22. Активность сахаразы в зависимости от уровня антител к тканевой трансглутаминазе IgG

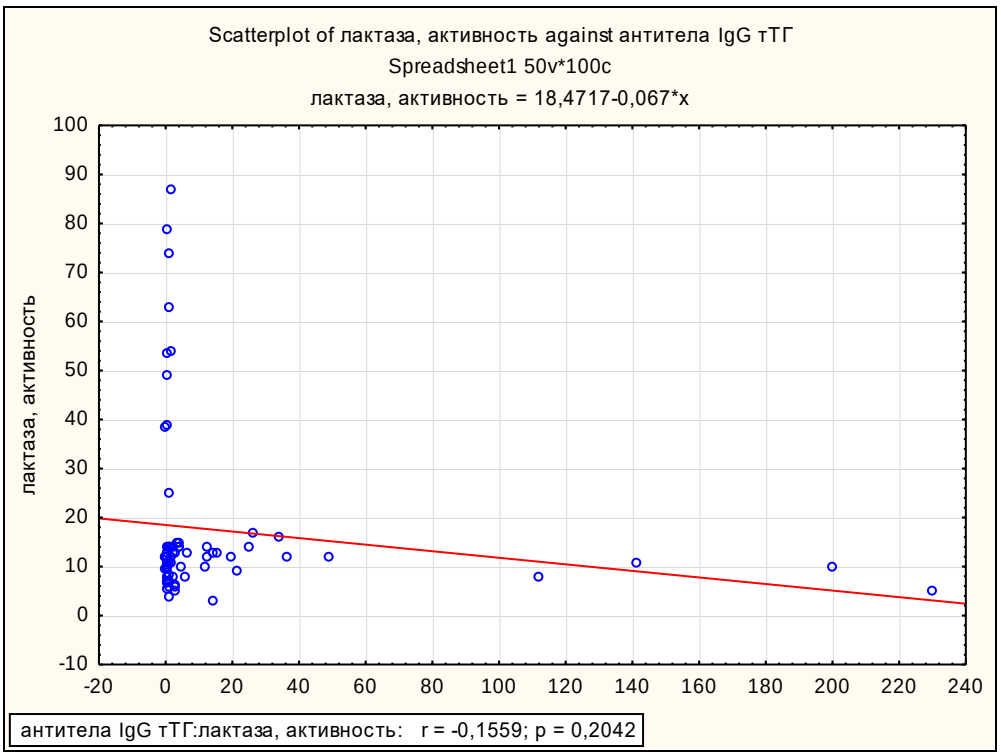

Рисунок 23. Активность лактазы в зависимости от уровня антител к тканевой трансглутаминазе IgG

Таким образом, выявленная обратная зависимость активности карбогидраз от уровня антител IgA к тканевой трансглутаминазе может свидетельствовать о том, что у больных целиакией функциональная способность мальтазы, сахаразы и глюкоамилазы возрастает по мере уменьшения степени аутоимунной агрессии, в то время, как уровень активности лактазы не зависит от выраженности аутоиммунного воспаления в СОТК, а вероятно связан с какими-то другими причинами. Отсутствие тесной взаимосвязи между активностью кишечных ферментов и уровнем АТтТГ IgG возможно связано с более низкой специфичностью и чувствительностью метода определения данных антител по сравнению с АТтТГ IgA, и их менее выраженной способности отражать уровень аутоиммунной агрессии.

3.1.6. Особенности активности карбогидраз у больных целиакией, соблюдающих аглютеновую диету и имеющих нормальную структуру СОТК

Полученные нами данные о наличии обратной зависимости уровня активности кишечных карбогидраз от степени атрофии СОТК, а также отсутствие достоверно значимого повышения активности данных ферментов в течение периода соблюдения АГД, послужила целью изучения отдельной группы больных, у которых произошло полное восстановление морфологической структуры СОТК в результате строгого соблюдения АГД.

В последние годы в литературе появляются все больше данных о том, что причиной периодического появления «кишечных» симптомов у пациентов с ремиссией целиакии являются функциональные нарушения.

С целью выяснения причины длительного персистирования симптомов у больных целиакией, строго соблюдающих АГД, проведено сопоставление клинических симптомов и показателей активности кишечных ферментов между группой больных целиакией с нормальной структурой СОТК и группой контроля (таблица 28).

Указанная подгруппа сформирована из пациентов 2-ой группы, критерием отбора в которую являлось наличие нормального строения гистологической картины СОТК. Количество больных в данной подгруппе составило 33 пациента (из них 23 женщины), средний возраст для женщин – 45,8±17,0 лет, для мужчин – 28,1±12,1 лет.

Пациенты в данной подгруппе строго придерживались АГД в течение длительного времени (около 67% пациентов соблюдали АГД более 6 лет, а 37% - более 10 лет).

Поводом для обращения к врачу у пациентов из этой группы служили некоторые клинические симптомы, которые продолжали беспокоить их несмотря на длительное соблюдение АГД.

Половину больных (51,4%) периодически беспокоил кашицеобразный или полуоформленный стул, который сопровождался почти у всех пациентов

урчанием в животе (90,9%) и вздутием (48,4%). У небольшого числа больных сохранялась слабость, четверть пациентов отмечали снижение веса при появлении кашицеобразного стула.

Подавляющее большинство больных из данной подгруппы оставались под наблюдением врачей в течение длительного времени в связи с персистенцией клинических симптомов. Неоднократное обращение за медицинской помощью служило основанием к повторному неоднократному проведению гистологического и иммунологического обследования. По данным повторных результатов исследований, данных за обострение целиакии или нарушение АГД выявлено не было, поскольку у всех больных уровень АГА и АТтТГ сохранялся нормальным за весь период наблюдения, а гистологическая структура СОТК соответствовала нормальному строению.

Сравнительный анализ клинических симптомов (таблица 25) и уровня активности кишечных ферментов (таблица 25) проведен в сопоставлении с контрольной группой больных.

Таблица 25.

Основные клинические симптомы у больных целиакией с нормальной структурой СОТК и больных контрольной группы

Клинические симптомы	Абс./%	
	2-я группа с нормальной СОТК (n=33)	Контрольная группа (n=30)
Полуоформленный стул (тип 5 по Бристольской шкале)	5/15,1	3/10
Кашицеобразный стул (тип 6 по Бристольской шкале)	12/36,3*	0
Жидкий стул (тип 7 по Бристольской шкале)	0	0
Оформленный стул	12/36,3*	25/83,3

(тип 3-4 по Бристольской шкале)		
Запоры (тип 1-2 по Бристольской шкале)	4/12,1	2/6,7
Частота стула 1 раз в 2-3 дня	0	2/6,7
Частота стула 1-3 раз в сутки	22/66,6*	28/93,3
Частота стула 4-6 раз в сутки	10/30,3	0
Частота стула 7-9 раз в сутки	1/3,0	0
Частота стула более 10 раз в сутки	0	0
Боли в животе	4/12,1	0
Урчание в животе	30/90,9*	7/23,3
Вздутие живота	16/48,4*	0
Симптомы диспепсии	7/21,2	2/6.6
Слабость	8/24,2	1/3,3
Похудание	8/24,2	0

*- $p<0,05$ при сравнении с группой контроля

На основании проведенного анализа выявлено, что жалобы на кашицеобразный или полуоформленный стул с частотой от 4 до 9 раз в сутки беспокоили только больных целиакией, тогда как у больных контрольной группы стул был от 1 раза в 2-3 дня до 1-3 раз в сутки. У больных контрольной группы преимущественно стул имел оформленную консистенцию, только 10% отмечали склонность к запорам и плотный стул, а у больных целиакией беспокоили кашицеобразный частый стул, запоры отмечали лишь 12,1%. Вздутие и урчание в животе чаще беспокоили больных целиакией, в то же время диспепсические симптомы беспокоили как больных контрольной группы, так и больных целиакией.

На основании анализа клинической картины у больных целиакией, имеющих нормальное строение СОТК можно было заподозрить дефицит кишечных карбогидраз. В связи с этим проведен анализ активности кишечных карбогидраз и их сравнение между контрольной группой и

группой больных целиакией, имеющих нормальную структуру СОТК (таблица 26).

Для выяснения причины появления вышеуказанных симптомов у больных с целиакией, строго соблюдающих АГД и имеющих нормальную структуру СОТК, проведено исследование активности кишечных карбогидраз.

А3

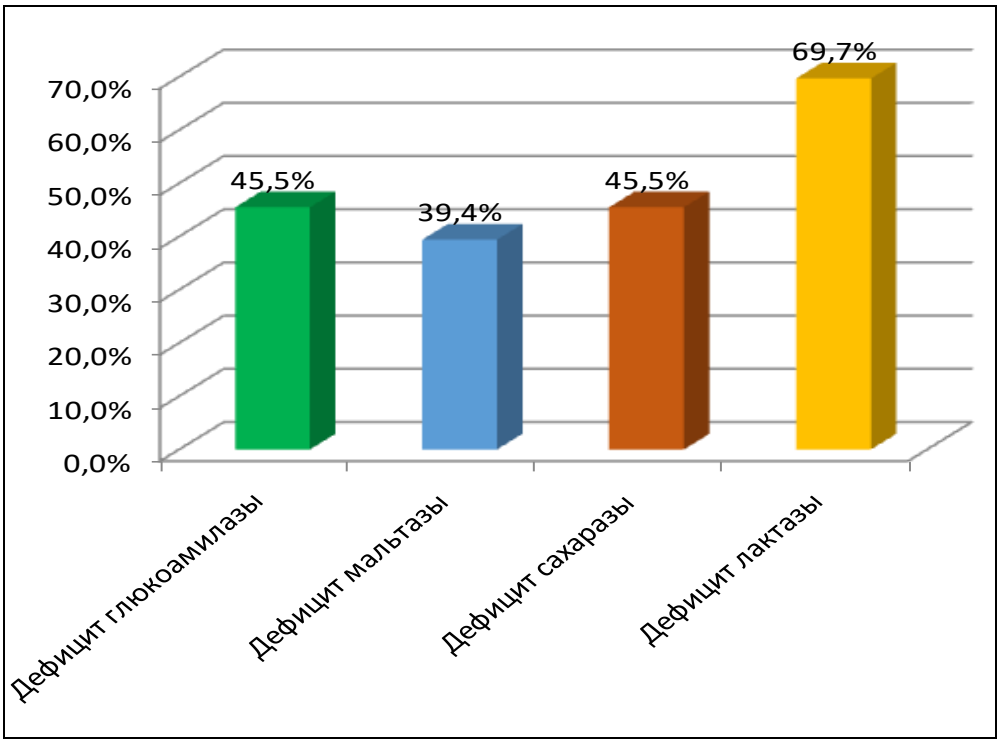

Рисунок 26. Частота выявления пониженных показателей активности кишечных ферментов у больных целиакией, длительно соблюдающих АГД и имеющих нормальную структуру СОТК.

Как видно из представленных данных, 45,5% пациентов с восстановленной структурой СОТК имели дефицит глюкоамилазы и сахаразы, а 69,7% - лактазную недостаточность. Количество пациентов с дефицитом мальтазы было наименьшим и составило 39,4%. (рис.26)

Для более детального анализа проведено сравнение средних показателей активности ферментов с контрольной группой (таблица 26).

Таблица 26.

Активность карбогидраз СОТК у больных целиакией, имеющих нормальную структуру СОТК, и больных контрольной группы (нг глюкозы/мг ткани х мин.)

Карбогидразы	Активность карбогидраз, нг глюкозы/мг ткани х мин. Med (V25; V75);%	
	Больные 2 группы с нормальной СОТК (n=33)	Контрольная группа (n=30)
Глюкоамилаза	170,0 (113,0;315)*	490 (231,5;699,25)
Мальтаза	900 (502,0;1258)	887,0 (854,5;1146)
Сахараза	69,0 (56,0;121,0)*	124,0 (94,0;210)
Лактаза	13,0 (11,0;39,0)*	56,0 (46,0;77,25)

*- $p<0,05$ при сравнении с группой контроля

Сопоставление средних значений активности кишечных карбогидраз у больных целиакией с нормальной структурой СОТК и больных контрольной группы позволило установить факт наличия дефицита глюкоамилазы, сахаразы и лактазы. Уровень мальтазы у больных с восстановленной структурой СОТК находился в пределах нормальных значений и был сопоставим с уровнем мальтазы в контрольной группе. Этот феномен подтверждал факт быстрого восстановления активности мальтазы уже в первые годы соблюдения АГД.

Для демонстрации активности кишечных карбогидраз у больных целиакией, строго соблюдающих АГД и имеющих нормальную структуру СОТК приводим клинический пример.

Клинический пример 2.

Больной К., 19 лет (и/б № 17130).

Наблюдался в МКНЦ имени А.С.Логинова ДЗМ в связи с жалобами на частый (от 1 до 3 раз) жидкий стул (тип 5-6 по Бристольской шкале), в умеренном объеме (до 400мл в сутки), с примесью слизи, ноющие боли в левой подвздошной области, не связанные с приемом пищи или дефекацией,

повышенное газообразование в животе, урчание в животе, отрыжку воздухом после еды, изжогу по утрам.

История заболевания.

Ребенок от 1 беременности, протекавшей с нефропатией, роды самостоятельные на 42 неделе беременности, вес при рождении- 3750г, рост 53см. С раннего возраста отмечались обильные срыгивания, рвота, частый обильный непереваренный стул, боли в животе ноющего характера, повышенное газообразование. На фоне введения каш (манная, овсяная) и кисломолочных продуктов - усиление метеоризма, диареи, полифекалии. Отмечалась незначительная прибавка веса, затем потеря веса, увеличение в объеме живота. В 1999г обследован в НЦЗД РАМН, поставлен диагноз: Целиакия, подтвержденный клинико-лабораторными и эндоскопическим исследованиями. Биопсия 449.1-2. Атрофический антральный гастрит, поверхностный гастрит. Структура оболочки тонкой кишки характерна для целиакии. Проходил обследование и лечение в Филатовской больнице, неоднократно обследовался в Измайловской ДКБ. Была назначена строгая аглютеновая диета. Последняя госпитализация в Морозовскую ДКБ в 2014 году. Обследован. УЗИ ОБП: реактивные изменения поджелудочной железы, косвенные признаки гастродуоденита. ЭГДС: распространенный гастрит, дуоденит, еюнит. Биопсия от 13.03.16 - СОТК с длинными пальцевидными выростами. Щеточная кайма сохранена на всем протяжении, бокаловидные энтероциты 50%, отмечается расширенный лимфатический проток.

В течение последних месяцев - появление кашицеобразного стула. Диету со слов соблюдает строго. Направлен на госпитализацию в МКНЦ для лечения.

При поступлении: Общее состояние удовлетворительное, положение активное. Рост 176см, вес 80кг, ИМТ 25,83 кг/м^2. Кожные покровы и видимые слизистые розовые, влажные, чистые. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненны. В легких выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхания 16 в мин. Сердечный тоны ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 72 удара в мин., артериальное давление 120/70 мм.рт.ст. Язык влажный, чистый. Живот нормальной конфигурации, участвует в акте дыхания, не вздут; при пальпации мягкий, чувствительный в проекции ободочной кишки. Перитонеальные симптомы отрицательные. Печень при перкуссии по Курлову 9*8*6см, пальпируется по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон.

Анализы крови:

Общий клинический анализ крови: гемоглобин 16,0 г/дл, эритроциты $5,39*10^6$ в мкл, лейкоциты $4,39*10^3$ в мкл, сегментоядерные нейтрофилы 44,4%, эозинофилы 2,4%, лимфоциты 39,5%, моноциты 9,7 %, СОЭ 4мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок сыворотки 65,3 г/л, альбумин сыворотки 41,54%, холестерин 3,39 ммоль/л, АЛТ 32,1ед., АСТ 26,8ед., железо - 28,5 мкмоль/л.

Коагулорамма: АЧТВ - 32,4 сек., МНО - 1,17, протромбин по Квику - 76,8%, протромбиновое время - 13,7сек.

Анализ крови: антитела к глиадину IgA - 2,9, IgG - 11,1 (норма до 12), антитела к тканевой трансглутаминазе - IgA - 0,3, IgG - 0,9 (норма до 10).

УЗИ органов брюшной полости: патологии не выявлено.

Проведена эзофагогастродуоденоскопия с прицельной биопсией из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки: Пищевод: расправляется, проходим, стенки эластичные. Перистальтика удовлетворительная. Слизистая пищевода розовая. Кардия полностью не смыкается. Желудок: при поступлении воздуха легко расправляется, обычной формы. В просвете определяется умеренное количество светлой жидкости. Складки продольно ориентированы, средней высоты, эластичные. Слизистая розовая, умеренно отёчная. Угол не изменён. Антральный отдел свободен. Перистальтика активная. Привратник желудка округлой формы, проходим. Двенадцатиперстная кишка: луковица двенадцатиперстной кишки средних размеров, не деформирована, слизистая розового цвета. Слизистая залуковичного отдела розового цвета. Область фатерова соска не изменена. Биопсия: 3 фр из залуковичного отдела. Уреазный тест на Helicobacter pylori - отрицательный. Заключение: Поверхностный гастрит. Недостаточность кардии.

Гистологическое исследование биоптата тощей кишки: Кишечные ворсины высокие, выстланы клетками высокого цилиндрического эпителия, среди которых встречаются единичные бокаловидные клетки. Контуры щеточной каймы местами размыты. Число межэпителиальных лимфоцитов в пределах нормы. Крипты неглубокие. Соотношение ворсина /крипта = 3/1. В эпителии базальных отделов крипт встречаются панетовские клетки. Собственная пластинка отёчна и неравномерно инфильтрирована лимфоцитами и плазмоцитами. В подслизистом слое группы бруннеровых желёз. Морфологическое заключение: Хронический дуоденит. Признаков глютеновой энтеропатии в данных препаратах не выявлено.

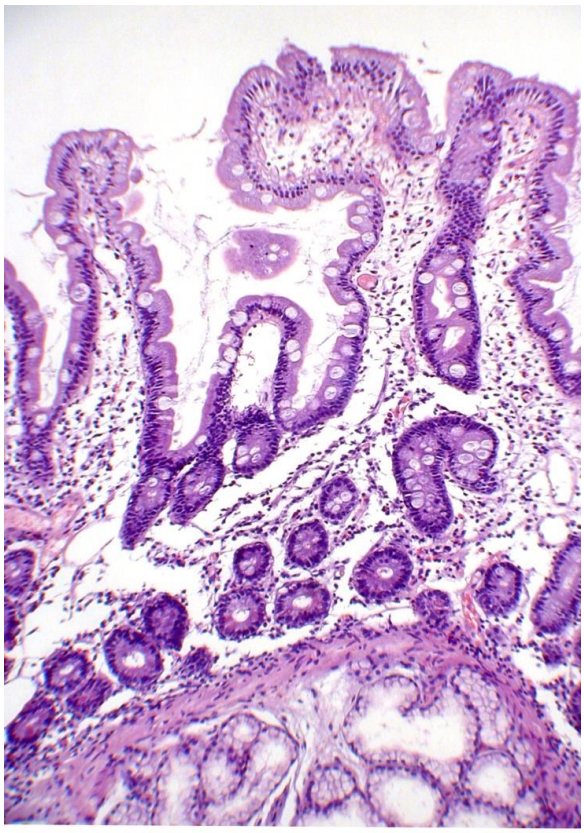

Рисунок 27. Морфологическая картина СОТК при леченной целиакии. Признаки хронического дуоденита. Окраска гематоксилин эозином. Увел. Х500.

Исследована активность карбогидраз СОТК методом Далквиста: глюкоамилаза - 150 нг глюкозы/мг ткани х мин (норма более 158), мальтаза - 934 глюкозы/мг ткани х мин (норма более 844), сахараза - 83 глюкозы/мг ткани х мин (норма более 66), лактаза - 14 глюкозы/мг ткани х мин (норма более 15).

На основании иммунологического исследования и морфологического заключения больному установлен клинический диагноз: Целиакия, типичная форма, клинико-лабораторная ремиссия. Дисахаридазная недостаточность (глюкоамилазная, лактазная). Хронический гастродуоденит, не ассоциированный с Нр, стихающее обострение.

На предложенном клиническом примере четко продемонстрировано, что несмотря на строгое соблюдение АГД и полное гистологическое восстанолвление СОТК, у больного отмечался дефицит глюкоамилазы и лактазы. Вероятно, наличие недостаточности данных ферментов способствовало сохранению клинической симптоматики в виде кашицеобразного стула, повышенного газообразования и урчания в животе.

Таким образом, при длительном соблюдении АГД у больных целиакией происходит полное гистологическое восстановление структуры СОТК, однако сохраняется низкая активность кишечных ферментов. Наибольший процент больных имеют лактазную недостаточность (69,7%), около половины пациентов (45,5%) – дефицит сахаразы и глюкоамилазы. Наиболее активно происходит восстановление мальтазы, которая в группе больных с нормальной СОТК имеет показатели, сопоставимые с группой контроля.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что сохранение клинических симптомов в виде бродильной диспепсии у больных целиакией с нормальной структурой СОТК может быть связано с недостаточным расщеплением сложных углеводов, а именно продуктов, содержащих крахмал, сахар и молочный сахар. По-видимому, ограничение в пищевом рационе продуктов, содержащих данные углеводы позволит облегчить состояние данной категории больных.

3.2. Специфичность и чувствительность метода определения активности кишечных карбогидраз у больных целиакией.

В связи с тем, что при проведении корреляционного анализа выявлена достоверная обратная корреляционная связь между активностью всех ферментов и степенью атрофии СОТК, проведен анализ чувствительности и специфичности теста определения активности кишечных карбогидраз методом построения таблиц сопряженности. Диагностическая значимость каждой карбогидразы рассчитывалась в зависимости от количества больных, имеющих дефицит фермента при наличии атрофии и нормальной структуры СОТК.

Проанализирована диагностическая значимость активности глюкоамилазы (за нормальные показатели приняты значения, превышающие 158 нг глюкозы/мг ткани за 1 мин) в качестве показателя атрофии СОТК при целиакии. При построении таблицы сопряженности (2х2) для глюкоамилазы проведен анализ показателей из расчета количества больных, демонстрирующих нормальное строение СОТК и пониженный уровень

глюкоамилазы (15 из 103 пациентов – 14,5%), в сопоставлении с 63 из 103 пациентов (61,1%), имеющих дефицит глюкоамилазы и атрофию СОТК (таблица 27).

Таблица 27.

Таблица сопряженности уровня активности глюкоамилазы с атрофией СОТК при целиакии

Ферменты СОТК карбогидразы	Атрофия СОТК	Нормальное строение СОТК
Уровень активности глюкоамилазы < 158 нг глюкозы/мг ткани х мин	63	15
Уровень активности глюкоамилазы > 158 нг глюкозы/мг ткани х мин	7	18

На основании проведенного анализа установлено, что глюкоамилаза может использоваться как маркер восстановления структуры СОТК с чувствительностью 90% и специфичностью 54%, с положительным предсказательным результатом (positive predictive value – PPV) - 80,7%, и отрицательным (negative predictive value -NPV) - 72,0%. Отношения шансов (OR) для глюкоамилазы составило 10,8; (95% ДИ 3,8- 30,5, $p<0,05$).

В качестве диагностически значимой величины нормальной активности мальтазы у больных целиакией приняты показатели, превышающие 844 нг глюкозы/мг ткани за 1 мин).

При построении таблицы сопряженности (2х2) для мальтазы проведен анализ показателей из расчета количества больных, демонстрирующих нормальное строение СОТК и пониженный уровень мальтазы (13 из 103 пациентов – 12,6%), в сопоставлении с 59 из 103 пациентов (57,2%), имеющих дефицит мальтазы и атрофию СОТК (таблица 28).

Таблица 28

Таблица сопряженности уровня мальтазы с атрофией СОТК при целиакии

Ферменты СОТК карбогидразы	Атрофия СОТК	Нормальное строение СОТК
Уровень активности мальтазы < 844 нг глюкозы/мг ткани х мин	59	13
Уровень активности мальтазы > 844 нг глюкозы/мг ткани х мин	11	20

На основании проведенного анализа установлено, что мальтаза может использоваться как маркер восстановления структуры СОТК с чувствительностью 84,2% и специфичностью 60,6%, с положительным предсказательным результатом (positive predictive value – PPV) – 75,6%, и отрицательным (negative predictive value -NPV) – 64,5%. Отношения шансов (OR) для мальтазы составило 8,25; (95% ДИ 3,2- 21,3; $p<0,05$).

Проанализирована диагностическая значимость активности сахаразы (за нормальные показатели приняты значения, превышающие 66 нг глюкозы/мг ткани за 1 мин) в качестве показателя атрофии СОТК при целиакии. При построении таблицы сопряженности (2х2) для сахаразы проведен анализ показателей из расчета количества больных, демонстрирующих нормальное строение СОТК и пониженный уровень глюкоамилазы (15 из 103 пациентов – 14,5%), в сопоставлении с 53 из 103 пациентов (51,4%), имеющих дефицит глюкоамилазы и атрофию СОТК (таблица 29).

Таблица 29

Таблица сопряженности уровня сахаразы с атрофией СОТК при целиакии

Ферменты СОТК карбогидразы	Атрофия СОТК	Нормальное строение СОТК
Уровень активности сахаразы< 66 нг глюкозы/мг ткани х мин	53	15
Уровень активности сахаразы> 66 нг глюкозы/мг ткани х мин	17	18

На основании проведенного анализа установлено, что сахараза может использоваться как маркер восстановления структуры СОТК с чувствительностью 75,7% и специфичностью 54,5%, с положительным предсказательным результатом (positive predictive value – PPV) – 77,9%, и отрицательным (negative predictive value -NPV) – 51,4%. Отношения шансов (OR) для сахаразы составило 3,74; (95% ДИ 1,5-8,9; $p<0,05$).

Проанализирована диагностическая значимость активности лактазы (за нормальные показатели приняты значения, превышающие 15 нг глюкозы/мг ткани за 1 мин) в качестве показателя атрофии СОТК при целиакии. При построении таблицы сопряженности (2х2) для лактазы проведен анализ показателей из расчета количества больных, демонстрирующих нормальное строение СОТК и пониженный уровень глюкоамилазы (23 из 103 пациентов – 22,3%), в сопоставлении с 64 из 103 пациентов (62,1%), имеющих дефицит глюкоамилазы и атрофию СОТК (таблица 30).

Таблица 30.

Таблица сопряженности уровня лактазы с атрофией СОТК при целиакии

Ферменты СОТК карбогидразы	Атрофия СОТК	Нормальное строение СОТК
Уровень активности лактазы < 15 нг глюкозы/мг ткани х мин	64	23
Уровень активности лактазы > 15 нг глюкозы/мг ткани х мин	6	10

На основании проведенного анализа установлено, что лактаза может использоваться как маркер восстановления структуры СОТК с чувствительностью 91,4% и специфичностью 30,3%, с положительным предсказательным результатом (positive predictive value – PPV) – 73,5%, и отрицательным (negative predictive value -NPV) – 62,5%. Отношения шансов (OR) для лактазы составило 4,6; (95% ДИ 1,5-14,29; $p<0,05$).

Таким образом, показатели активности кишечных ферментов (глюкоамилазы, мальтазы, сахаразы, лактазы) могут быть использованы в качестве маркеров ремиссии и критериев восстановления структуры СОТК у больных целиакией с чувствительностью, превышающей 80% и специфичностью, превышающей 70% для всех исследованных карбогидраз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в связи с повышением уровня компетентности врачей и увеличением доступности лабораторных и инструментальных методов диагностики отмечается увеличение числа больных с редкими заболеваниями пищеварительной системы. Однако, заболевания тонкой кишки, относящиеся к разделу энтерологии, по-прежнему вызывают сложности в диагностике и лечении.

Целиакия относится к аутоиммунным заболеваниям тонкой кишки, диагностика которой, как правило, не вызывает затруднений при наличии типичной клинической картины, протекающей с синдромом нарушенного всасывания, повышенных уровней специфических антител и наличии гистологических изменений в виде атрофии ворсин слизистой оболочки тонкой кишки. В то же время большинство больных целиакией не имеют каких-либо кишечных проявлений заболевания, а значительная часть пациентов даже не подозревает о наличии у себя данной болезни, поскольку аутоиммунные процессы при целиакии могут затрагивать не только органы пищеварения. У некоторых больных на первый план в клинической картина выступают поражения костной, нервной, кроветворной или репродуктивной системы. Несмотря на большие успехи, достигнутые в изучении патогенеза целиакии, в настоящее время не ясны причины возникновения различной клинической картины, манифестации заболевания в различные возрастные периоды, а также персистенции некоторых симптомов, несмотря на тщательное соблюдение аглютеновой диеты.

В России до настоящего времени не проводились широкие эпидемиологические исследования, позволившие бы судить об особенностях течения данного заболевания. Опубликованы лишь единичные работы, посвященные распространенности целиакии в отдельных группах риска (среди взрослых пациентов в Нижегородской области, подвергнувшихся эндоскопическому обследованию верхних отделов пищеварительного тракта

[30], среди пациентов гастроэнтерологического профиля [10], среди больных с железодефицитной анемией [24, 11, 32] и больных с репродуктивными расстройствами [9, 16, 35]. Поэтому значительная часть врачей в России продолжает считать целиакию редким заболеванием, в то время как ее распространенность во всем мире достигает 1-2 %.

При условии строгого соблюдения аглютеновой диеты у больных с течением времени происходит полное восстановление морфологической структуры СОТК. Несмотря на это, у доли больных сохраняется часть жалоб, таких как повышенное газообразование или эпизоды жидкого стула, которые чаще всего связывают с сопутствующими заболеваниями пищеварительной системы. В тоже время вышеперечисленные симптомы могут свидетельствовать о затруднении расщепления углеводов, возникающем при снижении активности кишечных ферментов.

Нарушение ассимиляции пищевых продуктов, возникающее в результате отсутствия адекватной работы кишечных ферментов, подробно описано А.М. Уголевым в своих работах, посвященных теории мембранного пищеварения. Однако, сложности воспроизведения методики исследования процессов, протекающих в СОТК, до сих пор не позволяют применять полученные А.М. Уголевым данные в широкой клинической практике. Несмотря на это, при различных болезнях кишечника довольно часто описывается клиническая картина, характерная для недостаточности кишечных карбогидраз.

Исследование активности ферментов СОТК при целиакии чаще всего ограничивалось изучением непереносимости молока и молочных продуктов, поскольку данная патология имеет отчетливую клиническую картину, напрямую зависимую от употребления данных продуктов. Исследование других ферментов, расщепляющих углеводы, проводилось редко и затрагивало группы больных с генетической предрасположенностью к дефициту сахаразы или лактазы.

В нашей работе мы провели оценку активности мембранных ферментов слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией.

Согласно задачам исследования, проведено изучение уровня активности карбогидраз СОТК у 103 больных целиакией, из них 38 – с впервые установленным диагнозом (или обострением заболевания) (1 группа) и 65 – соблюдающих АГД (2 группа). Длительность соблюдения АГД больными из второй группы варьировала от 3 месяцев до 35 лет.

Изучение активности кишечных карбогидраз проводилось методом Далквиста, при котором исследовалась активность следующих карбогидраз: глюкоамилазы, мальтазы, сахаразы и лактазы.

При клиническом анализе пищевых интолерантностей установлено, что наиболее часто у больных с целиакией отмечались симптомы непереносимости молочных продуктов по сравнению с непереносимостью других продуктов, содержащих углеводы. Сопоставление клинических симптомов непереносимости углеводов между двумя группами выявило, что непереносимость крахмала, сахара и молочных продуктов чаще наблюдались у больных 1-й группы, чем у больных 2 группы.

При более подробном сравнении между группами, отмечено, что больные с впервые выявленной целиакией более часто отмечали непереносимость молока (81,5%), чем пациенты, строго соблюдающие АГД (50,7%). В то же время признаки непереносимости других углеводов выявлены примерно у половины больных 1-й группы (50% - непереносимость крахмала и 47,3% - непереносимость сахара) и лишь у трети больных 2-й группы (36,9 и 27,7%), что указывает на возможность восстановления активности ферментов при соблюдении АГД.

В литературных источниках в последние годы можно найти единичные сведения о наличии СРК подобного синдрома у больных с воспалительными заболеваниями кишечника или у больных целиакией. Довольно часто при данных нарушениях рекомендуют низкоуглеводную диету, а некоторые авторы даже указывают на определенную эффективность подобной диеты. В

тоже время ни в одном из проведенных исследований не проводилось определение активности кишечных ферментов. Кажется очевидным, что назначенная без показаний низкоуглеводная диета не только не принесет ожидаемой пользы, но и может привести к угнетению ферментной функции слизистой оболочки тонкой кишки.

Для выяснения причины выявленной непереносимости проведено исследование ферментов СОТК по методу Далквиста в двух группах (впервые выявленная целиакия и больные, соблюдающие АГД).

Средние показатели активности каждой их исследуемых карбогидраз были достоверно ниже у больных с впервые выявленной целиакией (1-я группа) по сравнению с контролем. Средние показатели во 2-й группе больных также оставались ниже контрольного уровня, за исключением мальтазы, однако по сравнению с 1-й группой наблюдалось достоверное повышение уровня глюкоамилазы, мальтазы и сахаразы. Кроме того, выявлено, что уровень лактазы не отличался между двумя группами обследуемых, т.е. не повышался, а сохранялся таким же низким у больных, строго соблюдающих АГД, что может быть обусловлено в том числе генетически обусловленной лактазной недостаточностью.

В литературе имеются отдельные данные, указывающие на снижение активности кишечных карбогидраз при атрофии слизистой оболочки. Так, в исследованиях Nieminen U. et al, Malis F. et al [156, 136] описано снижение активности лактазы тонкой кишки при целиакии, при этом было выявлено повышение ее активности при соблюдении АГД; данные по сахаразе, мальтазе не показывали достоверного снижения активности при нелеченой целиакии. Также было указано, что активность ферментов вновь понижалась при нарушении АГД. Однако иные работы указывали на неполное восстановление активности ферментов. Так, в одном из исследований было определено, что лактаза часто остается пониженной при соблюдении АГД и гистологическом восстановлении СОТК [156].

Проведенное диссертационное исследование подтверждает факт наличия недостаточности карбогидраз СОТК при целиакии. При этом у 94,7% больных с впервые выявленной целиакией наблюдался дефицит глюкоамилазы и мальтазы, у 89,5% - дефицит сахаразы и лактазы. У 78,9% больных выявлен дефицит всех исследуемых карбогидраз. У больных, соблюдающих АГД, наиболее часто отмечался дефицит лактазы (81,5%) и глюкоамилазы (64,6%), снижение активности мальтазы выявлено у 55,4%. Низкие значения активности всех карбогидраз наблюдалось у 26,2%.

Полученные данные частично согласуются с зарубежными исследованиями, согласно которым сниженные показатели активности ферментов чаще наблюдались при нелеченой целиакии и постепенно повышались на фоне соблюдения АГД. Основной причиной, вызывающей снижение активности кишечных ферментов, авторы считали вызванное глютеном повреждение СОТК [167]. Длительность соблюдения АГД, при которой регистрировалось повышение активности дисахаридаз, была равна 4 неделям. В то же время нарушение диеты приводило к повторному падению активности ферментов [47, 169]

Несмотря на наличие литературных данных по активности кишечных ферментов у больных целиакией, нами не найдено работ, подробно освещающих активность глюкоамилазы – фермента, участвующего в гидролизе крахмала. В то время как активность данного фермента также была значительно снижена у больных целиакией, и наряду с сахаразой и лактазой этот фермент не повышал свою активность даже при строгом соблюдении АГД.

Наиболее существенной ценностью полученных данных являлось выявленное снижение активности большинства ферментов даже при отсутствии воздействия глютена, то есть при строгом соблюдении АГД.

Для выяснения причины сниженной активности карбогидраз СОТК как у больных с впервые выявленной целиакией, так и среди пациентов,

соблюдающих АГД, была проанализирована зависимость активности данных ферментов от степени атрофии слизистой оболочки при оценке по Маршу.

Обнаружено, что активность ферментов имеет обратную зависимость от степени атрофии по критериям Марша. Это выражается в наличии корреляционных связей средней силы для всех исследованных ферментов. Наиболее выраженная зависимость зафиксирована между активностью мальтазы (r_s= -0,5507) и сахаразы (r_s = -0,5029) и степенью атрофии по Маршу. Менее тесная зависимость наблюдалась между степенью атрофии СОТК и уровнем глюкоамилазы (r_s= -0,4075). Наиболее слабая связь в нашем исследовании отмечена между уровнем активности лактазы и степенью атрофии СОТК (r_s= -0,3059).

Таким образом, выявленная обратная зависимость уровня ферментов от степени атрофии может свидетельствовать о том, что у больных целиакией активность мальтазы, сахаразы и глюкоамилазы возрастает по мере восстановления СОТК, в то время как уровень лактазы сохраняется низким вне зависимости от гистологического восстановления СОТК.

Единичные научные работы предполагали возможность наличия зависимости уровня активности ферментов от степени атрофических изменений СОТК [156]. А некоторые исследователи предлагали использовать дисахаридазы в качестве критерия гистологического восстановления СОТК [160].

Полученные нами данные согласуются с работой Nieminen U. с соавт. [156], который указывал, что активность дисахаридаз (мальтазы, сахаразы и лактазы) коррелирует с гистологической картиной СОТК при целиакии и данные карбогидразы можно использовать как маркёр оценки ответа на АГД у больных целиакией. Однако в нашей работе доказано, что активность лактазы значительно снижена даже у больных, строго соблюдающих АГД, а слабая корреляционная связь со степенью атрофии подтверждает тот факт, что данный фермент не всегда можно использовать как маркер восстановления СОТК у больных целиакией.

Следуя задаче исследования определена взаимосвязь между активностью кишечных карбогидраз и длительностью соблюдения АГД. В течение первых пяти лет соблюдения АГД отмечалось отсутствие значимого повышения уровня активности кишечных ферментов, а после шести лет выявлено их постепенное повышение. У пациентов, соблюдающих АГД в период длительностью более 10 лет, вновь отмечалось некоторое снижение активности ферментов, что подтверждено уменьшением количества больных с нормальными показателями активности.

При детальном анализе гистологической картины в данных группах пациентов, нами замечено, что снижение показателей активности карбогидраз связано с неполным восстановлением СОТК у некоторых пациентов. Именно данным фактом объяснялось уменьшение активности всех исследованных кишечных ферментов у 29,4% пациентов в группе, соблюдающих АГД более 10 лет. Это является, вероятнее всего, результатом низкой приверженности к лечению пациентов, соблюдающих АГД более 10 лет. В данном случае периодическое нарушение АГД привело к неполному восстановлению СОТК и ее функциональной несостоятельности, проявляющей себя, в том числе, в виде недостаточной активности кишечных ферментов.

Нами проанализированы средние показатели активности каждого фермента в различные сроки соблюдения АГД в сравнении с контрольной группой.

Средние показатели активности глюкоамилазы повышались с течением длительности соблюдения АГД. Однако даже через 10 лет не выявлено повышения активности до нормальных показателей, о чем свидетельствует наличие достоверной разницы во всех временных группах показателей по сравнению с контролем.

Показатели активности мальтазы более значимо увеличиваются на протяжении длительности соблюдения АГД. И если в группе пациентов, срок соблюдения диеты у которых составил менее 5 лет, активность фермента

достоверно ниже контроля, то в группах пациентов, соблюдающих АГД более 5 и 10 лет показатели мальтазы достигают значений контрольной группы.

Показатели активности сахаразы также имели тенденцию к повышению с увеличением сроков соблюдения АГД (с 51,5 до 87,0 нг глюкозы/мг ткани х мин.), однако их средние значения не достигали показателей контрольной группы.

Анализ динамики уровня лактазы в различные сроки соблюдения АГД указывает на то, что функциональная активность данного фермента практически не зависит от сроков соблюдения АГД. Как в группе больных, соблюдающих АГД до 5 лет, так и в группах, соблюдающих АГД более 5 и 10 лет, активность лактазы по-прежнему остается низкой и не достигает контрольных показателей. Данная особенность также находит подтверждение в литературе. У некоторых исследователей также отмечено сохранение низких показателей активности лактазы [156, 160] при длительных сроках соблюдения АГД.

Кроме изучения средних значений показателей активности кишечных ферментов при различных сроках соблюдения АГД, нами проведен корреляционный анализ для выявления зависимости уровня активности каждого фермента от длительности соблюдения АГД. Установлено, что лишь у сахаразы выявлена достоверная прямая корреляционная взаимосвязь между длительностью соблюдения АГД и увеличением ферментативной активности ($r=0,36$, $p=0,002$). У остальных кишечных ферментов значимой зависимости показателей активности ферментов от длительности АГД выявлено не было.

Таким образом, в случае длительного соблюдения АГД ферментативная активность всех кишечных карбогидраз постепенно увеличивается, однако в большей степени зависит от степени восстановления структуры слизистой оболочки тонкой кишки нежели от длительности соблюдения АГД. Именно с данным явлением, по нашему мнению, связано присутствие у больных даже при длительном соблюдении АГД жалоб, характерных для дефицита того

или иного фермента, которые можно ошибочно принимать за обострение заболевания. В тоже время периодическое нарушение больными АГД в отдельно взятые промежутки времени, безусловно отражается как на длительности периода восстановления СОТК, так и на активности ферментов.

По результатам нашей работы установлена зависимость активности кишечных ферментов от уровня антител к тканевой трансглутаминазе класса IgA. Наиболее тесная обратная корреляционная связь зафиксирована между активностью мальтазы и сахаразы и уровнем антител: коэффициент корреляции (r) составил для мальтазы (-0,4242), а для сахаразы (-0,3964). Низкий показатель корреляции, выявлен в отношении глюкоамилазы и лактазы: (r= -0,2970) и (r= -0,1826), соответственно.

Таким образом, выявленная обратная зависимость активности карбогидраз от уровня аутоантител к тканевой трансглутаминазе, указывает на то, что по мере снижения аутоиммунного компонента воспалительной активности в СОТК уровень кишечных ферментов может повышаться, хотя данное заключение можно применить лишь в отношении мальтазы и сахаразы.

Аналогичное исследование, проведенное в отношении антител к тканевой трансглутаминазе класса IgG, не выявило значимой связи между уровнем антител и активностью ферментов. Очень слабая корреляционная связь обнаружена между активностью мальтазы (r= -0,2739) и сахаразы (r = -0,2562) и уровнем антител IgG к тканевой трансглутаминазе. На отсутствие корреляционной связи указывают низкие показатели коэффициента корреляции: для глюкоамилазы (r= -0,1893) и для лактазы (r= -0,1559).

Таким образом, снижение уровня аутоиммунной агрессии при длительном соблюдении АГД приводит к восстановлению кишечных карбогидраз. Наиболее тесная взаимосвязь выявлена в отношении активности сахаразы и мальтазы, в то время как лактаза и глюкоамилаза практически не

зависят от уровня антител к тканевой трансглутаминазе как в классе IgA, так и в классе IgG.

Для исключения возможности влияния нарушений АГД на степень восстановления СОТК и уровень кишечных ферментов отдельно проведено сравнение уровня активности кишечных карбогидраз у больных целиакией, имеющих нормальную гистологическую структуру СОТК с контрольной группой.

Наличие данных клинических симптомов у данной группы могло быть обусловлено дефицитом ферментов СОТК, принимающих активное участие в переваривании данных продуктов.

Данная группа больных представлена 33 пациентами с продолжительностью соблюдения АГД от 1,5 до 35 лет, 37% из них соблюдали диету более 10 лет. Необходимость повторной консультации врача была обусловлена наличием жалоб на периодическое нарушения стула (51,4%), появление вздутия (48,4%) и урчания в животе (90,9%). Тщательность соблюдения АГД не вызывала сомнения и подтверждалась отсутствием антител к глиадину и тканевой трансглутаминазе при неоднократном проведении проб.

В результате проведенного анализа установлено, что 45,5% пациентов данной группы имели пониженные значения глюкоамилазы и сахаразы, 39,4% - дефицит мальтазы, а у 69,7% - зафиксирована лактазная недостаточность. Сравнение средних показателей активности карбогидраз выявило достоверные отличия в активности глюкоамилазы, сахаразы и лактазы, в то время как активность мальтазы не отличалась от контрольной группы.

Высокие показатели активности мальтазы у обследованной группы больных, по нашему мнению, являются свидетельством более активной работы данного фермента при полном восстановлении СОТК, а также позволяют высказать предположение о возможности его использования в

качестве маркера восстановления функциональной способности тонкой кишки на этапе мембранного пищеварения.

Таким образом, нами подтвержден факт наличия дисахаридазной недостаточности у значительного числа больных целиакией, даже в период длительной гистологической ремиссии, характеризующейся полным восстановлением структуры СОТК.

Одним из наиболее интересных фактов, полученных в нашей работе, являлось то, что активность лактазы претерпевала наименьшие изменения вне зависимости от соблюдения больными АГД или восстановления структуры СОТК. При сравнении 1-й и 2-й групп динамика нарастания лактазы отсутствовала. Также проведение корреляционного анализа между активностью лактазы и степенью атрофии СОТК, длительностью АГД и активностью аутоиммунного воспаления (уровень антител к тТГ) не выявило значимой связи. Сочетание целиакии и дефицит лактазы встречается довольно часто у детей [160, 118], в т.ч. раннего возраста. Таким образом, выявленная в данной работе персистентная лактазная недостаточность может иметь различные этиологические и патофизиологические причины, что требует дальнейшего изучения.

Активность кишечных ферментов является предметом изучения уже не первое десятилетие. Однако научные работы, посвященные данной тематике, как правило ограничиваются изучением ферментных систем в детском возрасте, где их недостаток играет ведущую роль в развитии синдрома нарушенного пищеварения. Данных, посвященных изучению кишечных карбогидраз у взрослых пациентов значительно меньше. Большой проблемой клинической энтерологии остается раннее выявление и контроль за состоянием ремиссии у больных целиакией. До сих пор неясным остается вопрос персистенции клинических симптомов у больных целиакией, соблюдающих АГД. В литературных источниках встречаются лишь единичные работы, посвященные изучению активности кишечных ферментов у больных целиакией, соблюдающих АГД [142]. Однако в этих

работах не оценена связь между активностью кишечных ферментов и степенью гистологического восстановления СОТК или длительностью соблюдения АГД. В некоторых работах отмечается длительная персистенция клинических проявлений у больных целиакией [100] однако не указываются возможные причины данных симптомов.

Некоторыми исследователями высказывалось предположение о возможности использования метода оценки активности кишечных ферментов для выявления начальных признаков атрофии СОТК (на стадии Марш I – Марш II) [148], однако достоверных данных, позволяющих применять полученные данные в реальной клинической практике получено не было. Отдельные исследователи предлагали устанавливать диагноз целиакии у детей на основании данных о снижении активности ферментов при одновременном наличии положительных серологических проб [144].

Заболевания тонкой кишки трудны для диагностики. В настоящее время разработаны инструментальные и гистологические диагностические методики, позволяющие дифференцировать патологические изменения. Однако еще Уголев А.М. [40] отмечал, что, согласно пониманию механизмов пристеночного пищеварения, атрофические изменения СОТК являются вторичной причиной нарушения пищеварения и всасывания. Первично в данном случае нарушение ультраструктуры щеточной каймы энтероцитов и ферментативной активности мембраны СОТК. В нашей работе действительно подтвержден первичный клинический эффект при назначении АГД, который наступает ранее восстановления структуры ворсинок СОТК. Полноценное же восстановление функциональной способности тонкой кишки может наступить лишь при активной работе кишечных ферментов. Поэтому определение активности карбогидраз СОТК можно применять как маркер восстановления функциональной активности СОТК у больных с заболеваниями тонкой кишки, в том числе при целиакии.

Изучение активности ферментов позволит в дальнейшем провести персонифицированный подбор диеты с учетом имеющегося дефицита

ферментов, создать рекомендации по терапевтическому лечению, а также разработать лекарственные препараты, способствующие повышению синтеза и активности ферментов при дисахаридазной недостаточности.

Таким образом, проведенные нами исследования позволили обосновать выводы и сформулировать практические рекомендации.

ВЫВОДЫ

1. Среди больных с впервые выявленной целиакией в 78,9% обнаружен дефицит всех исследуемых карбогидраз. У 94,7% больных с впервые выявленной целиакией установлен дефицит глюкоамилазы и мальтазы, у 89,5% - дефицит сахаразы и лактазы. У больных, соблюдающих АГД, дефицит всех карбогидраз наблюдался у 26,2%.

2. В группе больных, соблюдающих АГД, уровень мальтазы не отличается от средних значений в группе контроля, что свидетельствует о более быстром восстановлении этого фермента. Уровень лактазы у больных, соблюдающих АГД, не отличался от такового в группе больных с впервые выявленной целиакией ($p>0,05$), что свидетельствует об отсутствии влияния АГД на лактазную недостаточность больных целиакией.

3. Выявлено повышение активности ферментов в зависимости от степени восстановления СОТК, что подтверждается наличием обратной корреляционной связи между степенью атрофии СОТК и уровнем активности всех исследуемых ферментов: мальтазы ($rs= -0,5507$), сахаразы ($rs = -0,5029$), глюкоамилазы ($rs= -0,4075$) и лактазы ($rs= -0,3059$).

4. Выявлено увеличение активности мальтазы, глюкоамилазы и сахаразы по мере уменьшения аутоиммунного воспаления СОТК, о чем свидетельствует обратная корреляционная связь между уровнем антител к тТГ класса IgA и активностью мальтазы ($r= -0,4242$), сахаразы ($r= -0,3964$) и глюкоамилазы ($r= -0,2970$).

5. Активность глюкоамилазы, мальтазы и лактазы не зависит от длительности соблюдения АГД. Выявлена прямая корреляционная зависимость между длительностью соблюдения АГД и увеличением активности сахаразы ($r=0,36$, $p=0,002$).

6. У больных с полностью восстановленной СОТК в результате строгого следования АГД активность глюкоамилазы, сахаразы, лактазы не достигает показателей контрольной группы. Недостаточность глюкоамилазы

наблюдалась у 45,5%, мальтазы – у 39,4%, сахаразы – у 45,5%, лактазы – у 69,7%. Полное восстановление активности ферментов отмечено только у 3-х больных (9,1%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показатели активности кишечных ферментов (глюкоамилазы, мальтазы, сахаразы и лактазы) могут быть использованы как маркеры ремиссии и критерии восстановления структуры СОТК у больных целиакией с чувствительностью более 80 (96% - для глюкоамилазы; 80% - для мальтазы; 80% - для сахаразы; 90% - для лактазы) и специфичностью более 70% (84 % - для глюкоамилазы; 70% - для мальтазы; 82% - для сахаразы и 87% - для лактазы).

2. В программу обследования больных целиакией целесообразно включать исследование активности карбогидраз тонкой кишки для определения ферментной недостаточности, коррекции диеты и оценки глубины ремиссии

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГА – антиглиадиновые антитела

АГА IgA -антитела к глиадину класса IgA

АГА IgG - антитела к глиадину класса IgG

АГД- аглютеновая диета

АТтТГ – антитела к тканевой трансглутаминазе

АТтТГ IgA - антитела к тканевой трансглутаминазе класса IgA

АТтТГ IgG - антитела к тканевой трансглутаминазе класса IgG

ЖКБ - желчно-каменная болезнь

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИМТ - индекс массы тела

СНВ – синдром нарушенного всасывания

СОТК – слизистая оболочка тонкой кишки

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СРК -синдром раздраженного кишечника

тТГ -тканевая трансглутаминаза

УЗИ - ультразвуковое исследование

ЭГДС- эзофагогастродуоденоскопия

FDA - “Food and Drug Administrations” (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США)

FODMAP - The fermentable, oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (ферментированные углеводы, олиго-, ди-, моносахариды и полиолы)

Low-FODMAP (LFD) - The low fermentable, oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols diet (низкоуглеводная диета)

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ардатская, М.Д. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция / М.Д. Ардатская [и др.] // Эксперим. и клин. Гастроэнтерология. – 2015. - №5 (117). – С. 13-50.
2. Бельмер, С.В. Лактазная недостаточность: происхождение и пути коррекции / С.В.Бельмер // Лечащий врач. – 2018. – № 2. – С. 41-46.
3. Бельмер, С.В. Непереносимость глютена и показания к безглютеновой диете / С.В. Бельмер, А. Хавкин // Врач. − 2011. − № 5. − С. 17−2.
4. Бельмер, С.В. Принципы диагностики и лечения лактазной недостаточности у детей / Бельмер, С.В. // Вопросы практической педиатрии. – 2011. - №1. - С. 73–77.
5. Бельмер, С.В. Пищеварительная недостаточность поджелудочной железы у детей. Дифференцированный подход / С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина // РМЖ. – 2007. – №1. – С.57–60.
6. Бельмер, С.В. Проблемы пищеварительной недостаточности: определение, выявление и коррекция / Бельмер, С.В., Гасилина Т.В. // Росс.мед.журн. Детская гастроэнтерология и нутрициология. – 2003. – т.11. – №3. – С.119–121.
7. Бельмер, С.В. Целиакия: состояние проблемы. / С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина, А.А. Коваленко // Лечащий врач. – 2003. – №6. – С.18-21.
8. Боровик, Т.Э. Национальная стратегия вскармливания детей первого года жизни. Лечебное питание при непереносимости углеводов и целиакии. Непереносимость углеводов / Т.Э. Боровик, Е.А. Рославцева, Г.В. Яцык, В.А. Скворцова [и др.] // Практика педиатра. – Февраль. – 2009г. – С. 10-16.
9. Быкова, С.В. Распространенность глютенчувствительной целиакии у женщин с нарушениями репродуктивной функции / С.В. Быкова, А.И. Парфенов, Н.К Тетруашвили, Е.А Сабельникова // Тер. Архив. – 2012. – Т. 84. – №2. – С. 31-36.

10. Быкова, С.В. Частота выявления целиакии у больных гастроэнтерологического профиля. / С.В.Быкова, Е.А. Сабельникова, Р.Б. Гудкова, В.Н. Дроздов [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. . – Т. 88. № 2. – С. 39-43
11. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых / Парфенов А.И. [и др.] // Терапевтический архив. – 2017г. – Т. 89. – №3. С. 94-107. DOI: 10.17116/terarkh201789394-107
12. Гальперин, Ю.М. Структура пищеварительно-транспортных процессов в тонкой кишке / Ю.М. Гальперин, П.И. Лазарев // Журнал общая биология. – 1985. – №1. – С. 108-113.
13. Кайбышева, В.О. Непереносимость углеводов / В.О Кайбышева, Е.К. Баранская // Рос. журн. Гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – № 27(5). – С. 94–104.
14. Климов, Л.Я. Эффективность энзимотерапии лактазной недостаточности у детей грудного возраста / Л.Я. Климов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2010. - №3. – С. 32-33.
15. Климов, Л.Я. Толерантность к лактазе детей с хроническими заболеваниями гастродуоденальной зоны. / Л.Я. Климов // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2003. – №2. – С. 99-104.
16. Крумс, Л.М. Репродуктивные расстройства, остеопороз и вторичный гиперпаратиреоз при целиакии / Л.М Крумс, С.В. Быкова, Е.А. Сабельникова, Ц.В. Амнинова [и др.] // Тер. Архив. – 2018. – Т. 90, №10. – С. 89-93
17. Лазарев, П.И. Структура пищеварительно-транспортных процессов в тонкой кишке. / П.И. Лазарев, Ю.М. Гальперин Препринт. – Пущино: ОНТИ НЦБИ АН СССР, 1984. – 48с.
18. Логинов, А.С. Диагностика и лечение хронических заболеваний тонкой кишки. Методические рекомендации / А.С. Логинов, Н.И. Екисенина, Л.М. Крумс [и др.] – М., 1984. - 48 с.

19. Марри, Р. Биохимия человека: [пер. с англ.] В 2 т. / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл. – Москва: Мир, 1993.- Том2. – С. 291-294..
20. Морозов, И.А. О пищеварительной функции надэпителиального слизистого слоя тонкой кишки / И.А. Морозов, В.Ю. Ишакова, Ю.А. Лысиков // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 1990. - Т. 76. № 4. - С. 515-522.
21. Мухина, Ю.Г. Рабочий протокол по диагностике и лечению лактазной недостаточности у детей / Ю.Г. Мухина, А.И. Чубарова, В.П Гераськина, С.В. Бельмер [и др.] . – Вопросы детской диетологии. – 2016. – №14 (1) . – С 64-69.
22. Мухина, Ю.Г. Современные подходы к диагностике и терапии дисахаридазной недостаточности у детей / Ю.Г. Мухина, П.В. Шумилов, М.И. Дубровская [и др.] // Трудный пациент. – 2006. - №9. – С. 12-16.
23. Орешко, Л.С. Целиакия взрослых: особенности патогенеза, клинических проявлений, диагностики, лечения и профилактики осложнений: Автореферат дисс. д.м.н. 14.00.47 / Людмила Саварбековна Орешко. - СПб, СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2008. – 45с.
24. Парфенов, А. И. Глютенчувствительная целиакия - от диагноза к лечению / А.И. Парфенов // Русский медицинский журнал. - 2007. - Т. 15, № 6. – С. 458-463.
25. Парфенов, А.И. Значение еюноперфузии в диагностике нарушений кишечного пищеварения и всасывания. // Военно-мед. журнал. – 1987. – №10. – С. 26-30.
26. Парфенов, А.И. Энтерология: Руководство для врачей / А.И. Парфенов. - 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство». – 2009. – 880с.
27. Парфенов, А.И. Диагностика и лечение глютеновой энтеропатии. Методические рекомендации. / А.И. Парфенов, Н.И. Екисенина, Н.И. Полева, Л.М. Крумс. – Москва. – 1992. – 26с.

28. Парфенов, А.И. Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии / А.И. Парфенов. - М., Анахарсис, 2007. – 372с.
29. Полева, Н.И. Переваривание и всысывание лактозы в тощей кишке человека, изученное с помощью метода регионарной перфузии / Н.И. Полева, А.И. Парфенов, Г.В. Никольская, Н.И. Екисенина // Клин. медицина. – 1993. - №1. - С.40-43.
30. Репин, А. А. Распространенность целиакии в Нижегородской области среди пациентов группы риска / А. А. Репин, Ю. А. Богдарин, Б. В. Саранцев и др. // Терапевт. арх. − 2008. −№ 2. − С. 38–44.
31. Сабельникова, Е.А. Особенности реабилитации больных глютенчувствительной целиакией / Е.А. Сабельникова, Л.М. Крумс, А.И. Парфенов, Н.Н. Воробьева [и др.] // Тер.архив. − 2013. – Т.85, №1. – С. 42-47.
32. Сабельникова, Е.А. Целиакия как причина железодефицитной анемии / Е.А. Сабельникова, А.И. Парфенов, Л.М. Крумс, Р.Б. Гудкова // Тер. арх. – 2006. – Т. 78, №2. – С. 45-48.
33. Саблин, О.А. Функциональная диагностика в гастроэнтерологии: Учебно-методическое пособие / О.А. Саблин, В.Б. Гриневич, Ю.П. Успенский, В.А. Ратников. - СПб: Российская военно-медицинская академия. –2002. – 83с.
34. Таболин, В.А. Нарушенное кишечное всасывание у детей / В.А. Таболин / М., 1999. – 176 с.
35. Тетруашвили, Н.К. Глютенчувствительная целиакия как одна из редких причин привычного выкидыша / Н.К. Тетруашвили, С.В. Быкова, А.А. Агаджанова, А.И. Парфенов // Акушерство и гинекология. – 2014. - №11. - С. 57-61.
36. Тимофеева, Н.М. Гидролазы тонкой кишки. Лекция на XIV школе-семинаре «Современные проблемы физиологии пищеварения», Пущино-

на-Оке, 1997 / Н.М. Тимофеева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998.- №1. – С. 41-47.

37. Уголев, А.М. Пристеночное (контактное) пищеварение / А.М. Уголев. - М.-Л.: Издательство АН СССР, 1963. - 170с.

38. Уголев, А.М. Мембранное пищеварение. Полисубстратные процессы. Организация и регуляция / А.М. Уголев. - Л.: Наука, 1972. – 358 с.

39. Уголев, А.М. Пищеварение и его приспособительная эволюция / А.М. Уголев. - М.: Высшая школа, 1961. – 306 с.

40. Уголев, А.М.. Физиология и патология пристеночного (контактного) пищеварения / А.М. Уголев. - Л.: Наука, 1967. - 230 с.

41. Халиуллина, С.В. Вторичная лактазная недостаточность в клинике ротавирусных кишечных инфекций у детей / С.В. Халиуллина, В.А. Анохин, И.А. Гутор [и др] // Практическая медицина. – 2010. - №6. – С. 110-112.

42. Халиуллина, С.В. Дисахаридазная недостаточность и острые кишечные инфекции у детей / С.В. Халиуллина, В.А. Анохин, И.В. Николаева, Ю.Р. Урманчеева // Практическая медицина. Педиатрия. – 2012, ноябрь. - № 07. – С.62.

43. Цех, О.М. Роль Candida albicans в развитии лактазной недостаточности у детей и взрослых с хроническим гастродуоденитом и сопутствующим синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке / О.М. Цех, В.П. Новикова, Е.А. Оришак // Проблемы медицинской микологии. – 2011. - №2. – С. 26-29.

44. Чубарова, А.И. Использование препарата «Лактаза Бэби» для лечения лактазной недостаточности у новорожденных детей / А.И Чубарова, Н.В. Степанова // Вопросы современной педиатрии. – 2005 – №5 –С. 56-58.

45. Чубарова, А.И. Определение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе у детей с лактазной недостаточностью / А.И. Чубарова, Ю.Г. Мухина, Т.И. Корнева [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2009. – № 4. –С. 10–15.

46. Amiri, M. Characterization of mucosal disaccharidases from human intestine / M. Amiri, H.Y. Naim. - Nutrients. – 2017. - Oct №10. - Vol. 9 №10. – P. 1106. doi: 10.3390/nu9101106.

47. Andersen, K. J. Jejunal mucosal enzymes in untreated and treated celiac-disease / K.J. Andersen, H. Schjonsby, D.W. Skagen // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 1983. – Vol. 18 №2. – P. 251–256.

48. Aragòn, J.J. Noninvasive diagnosis of the hypolactasia with 4-Galactosylxylose (Gaxilose): A multicenter, open-label, phase IIB-III non randomized trial / J.J. Aragòn, C. Hermida, O.H. Martínez-Costa [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 48. P. 29–36. doi: 10.1097/MCG.0b013e318297fb10..

49. Arthur, A.B. Intestinal disaccharidase deficiency in children with coeliac disease / A.B. Arthur // Arch. Dis. Child. – 1966. – October. – Vol. 41, №219. P. 519–524.

50. Ashok, S. Identification of Non-HLA genes associated with celiac disease and country-specific differences in a large, international pediatric cohort / S. Ashok, X. Liu, D. Hadley, W. Hagopian [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, №3. – P. e0152476. doi:10.1371/journal.pone.0152476.

51. Aurrichio, S. Multiplicity of human intestinal disaccharidases II. Characterization of the individual maltases / S. Aurrichio, G. Semenza, A/ Rubino // Biochim Biophys Acta. – 1965. –Vol. 96. – P. 498–507. PubMed PMID: 14314386.

52. Bayless, T.M. Lactase non-persistence and lactose intolerance / T.M. Bayless, E. Brown, D.M. Paige // Current Gastroenterology Reports. – 2017. – Vol. 19, № 5. - P. 23. doi:10.1007/s11894-017-0558-9.

53. Barrett, J.S. Semiquantitative assessment of breath hydrogen testing / J.S. Barrett, U. Kalubovila, P.M. Irving, P.R. Gibson // J Gastroenterol Hepatol. – 2013. – Sep. –Vol. 28, № 9. – P 1450-6. doi:10.1111/jgh.12199

54. Barrett, J.S. Comparison of the prevalence of fructose and lactose malabsorption across chronic intestinal disorders / J.S. Barrett, P.M. Irving,

S.J. Shepherd, J.G. Muir, P.R Gibson // Aliment Pharmacol Ther. – 2009. – Jul. – Vol. 1, №30 (2). – P. 165-74. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.04018.x .

55. Barrett, J.S. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) and nonallergic food intolerance: FODMAPs or food chemicals? / J.S. Barrett, P.R Gibson // Therap. Adv. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 5. – P. 261–268. doi: 10.1177/1756283X11436241.

56. Bascuñán, K.A. Impact of FODMAP content restrictions on the quality of diet for patients with celiac disease on a gluten-free diet / K.A. Bascuñán, L. Elli, N. Pellegrini, A. Scricciolo [et al.] // Nutrients. – 2019. – Vol. 11, № 9. – P. 2220. doi: 10.3390/nu11092220/

57. Behrendt, M. Impaired trafficking and subcellular localization of a mutant lactase associated with congenital lactase deficiency / M. Behrendt, M. Keiser, M. Hoch, H.Y. Naim // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 136. – P. 2295–2303. doi: 10.1053/j.gastro.2009.01.041/

58. Bernstein, C.N. Milk tolerance in adults with ulcerative colitis / C.N. Bernstein [et al.] // Am J Gastroenterol. – 1994. – Vol. 89, №6. – P. 872-877.

59. Berg, L.K. Self-reported dietary fructose intolerance in irritable bowel syndrome: Proposed diagnostic criteria. / L.K. Berg [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2015. - Vol. 14, № 21(18). – P. 5677-84. doi: 10.3748/wjg.v21.i18.5677.

60. Biagi, F. Prevalence and natural history ofpotential celiac diseasein adult patients / F. Biagi [et al.] // Scand J Gastroenterol. - 2013. – Vol. 48. – P. 537–542. doi: 10.3109/00365521.2013.777470.

61. Biesiekierski, J.R. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates / J.R. Biesiekierski [et al.] // Gastroenterology. – 2013. – Vol. 145, № 2. – P. 320-8. doi: 10.1053/j.gastro.2013.04.051.

62. Böhmer, C.J. The clinical relevance of lactose malabsorption in irritable bowel syndrome / C.J. Böhmer, H.A.Tuynman // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. - 1996. – Vol. 8, №10. – P. 1013-6.

63. Bond, J.H. Effect of dietary fiber on intestinal gas production and small bowel transit time in man / J.H. Bond, M.D. Levitt // Am. J. Clin. Nutr. - 1978. – №. 31. - P. S169–S174. doi: 10.1093/ajcn/31.10.S169.

64. Born, P. Carbohydrate malabsorption in clinical routine: A prospective observational study / P. Born [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2006. – Vol. 53, № 71. – P. 673-7.

65. Burant, C.F. Fructose transporter in human spermatozoa and small intestine is GLUT5 / C.F. Burant [et al.] // Biol. Chem. – 1992. – Vol. 25, № 267(21). – P. 14523-6.

66. Cezard, J.P. Sucrase-isomaltase regulation by sucrose after fast or a carbohydrate free diet in the rat / J.P. Cezard, E. Gorostiza, C. Marche // Gastroenterology. – 1983. - Vol. 84, № 5. - P. 18–25.

67. Chantret, I. Sequence of the complete cDNA and the 5' structure of the human sucrase-isomaltase gene. Possible homology with a yeast glucoamylase / I. Chantret [et al.] // Biochem J. – 1992. – Vol. 1, №285 (Pt 3). – P. 915-23.

68. Clark, B. The isolation and properties of epithelial-cell "ghosts" from rat small intestine / B. Clark, J.W. Porteous // Biochem J. – 1965. – Vol. 96, №2. – P. 539-51.

69. Cochet, B. Diagnosis of lactase deficiency with the expired hydrogen (H2) test. / B. Cochet [et al.] // Schweiz.Med.Wochenschr. – 1981. – Vol. 7, № 111 (6). – P. 192-3.

70. Cohen, S.A. The clinical consequences of sucrase-isomaltase deficiency / S.A. Cohen // Mol. Cell. Pediatr. – 2016. – Vol. 3, №1. – P. 5. doi: 10.1186/s40348-015-0028-0.

71. Cristofori, F. Probiotics in celiac disease / F. Cristofori [et al.] // Nutrients. – 2018. – Vol. 23, № 10(12). - P. E1824. doi: 10.3390/nu1012182.

72. D'Angelo, G. Tricks for interpreting and making a good report on hydrogen and 13C breath tests / G. D'Angelo [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2013. – Vol. 17, Suppl 2. – P. 90-98.
73. Däbritz, J. Significance of hydrogen breath tests in children with suspected carbohydrate malabsorption / J. Däbritz [et al.] // BMC Pediatr. – 2014. - № 14. - P. 59. doi: 10.1186/1471-2431-14-59.
74. Dahlqvist, A. Assay of intestinal disaccharidases / A. Dahlqvist // Anal. Biochem. – 1968. - Vol. 22, № 1. – P. 99–107.
75. Dahlqvist, A. Specificity of the human intestinal disaccharidases and implications for hereditary disaccharide intolerance / A. Dahlqvist // J Clin Invest. – 1962. - № 41. –P. 463-70.
76. DeJonge, A.M. Sucrase-isomaltase genetic variant carriers can be symptomatic / A.M. DeJonge [et al.] // Gastroenterology. – 2014. - № 146. - P. S705. doi: 10.1016/S0016-5085(14)62560-93.
77. De Vrese, M. Probiotics - compensation for lactase insufficiency / M. De Vrese [et al.] // Am J Clin Nutr. – 2001. – Vol. 73, №2. – P. 421S-429S. doi: 10.1093/ajcn/73.2.421s.
78. Di Rienzo, T. Lactose intolerance: from diagnosis to correct management / T. Di Rienzo [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2013. - №17. - P. 18–25.
79. Di Stefano, M. Genetic test for lactase non-persistence and hydrogen breath test: is genotype better than phenotype to diagnose lactose malabsorption? / M. Di Stefano [et al.] // Dig Liver Dis. – 2009. – Vol. 41, № 7. - P. 474-479. doi: 10.1016/j.dld.2008.09.020.
80. Diekmann, L. Congenital lactose intolerance is triggered by severe mutations on both alleles of the lactase gene / L. Diekmann, K. Pfeiffer, H.Y. Naim // BMC Gastroenterol. – 2015. - №15. – P. 36. doi: 10.1186/s12876-015-0261-y
81. Dieterich, W. Gluten and FODMAPS-sense of a restriction. When is restriction necessary? / W. Dieterich, Y. Zopf // Nutrients. – 2019. - Vol. 20, № 11(8). - P. E1957. doi: 10.3390/nu11081957.

82. Eadala, P. Association of lactose sensitivity with inflammatory bowel disease - demonstrated by analysis of genetic polymorphism, breath gases and symptoms / P. Eadala [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2011. – Vol. 34, № 7. – P. 735-46. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04799.x.

83. Eisenmann, A. Implementation and interpretation of hydrogen breath tests / A. Eisenmann [et al.] // J Breath Res. – 2008. – Vol. 2, № 4. – P 046002. doi: 10.1088/1752-7155/2/4/046002.

84. El-Chammas, K. Disaccharidase Deficiencies in Children With Chronic Abdominal Pain / K. El-Chammas, S.E. Williams, A. Miranda // JPEN J Parenter Enteral Nutr. – 2017. – Vol. 41, № 3. – P. 463-469. doi: 10.1177/0148607115594675

85. Elli, L. Evidence for the presence of non-celiac gluten sensitivity in patients with functional gastrointestinal symptoms: results from a multicenter randomized double-blind placebo-controlled gluten challenge / L. Elli [et al.] // Nutrients. – 2016. – Vol. 8, № 8(2). – P. 84. doi: 10.3390/nu8020084.

86. Enattah, N.S. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia / N.S. Enattah [et al.] // Nat. Genet. – 2002. - № 30. – P. 233–237. doi: 10.1038/ng826.

87. Fassio, F. Lactose maldigestion, malabsorption, and intolerance: a comprehensive review with a focus on current management and future perspectives / F. Fassio, M.S. Facioni, F. Guagnini // Nutrients. – 2018. – Vol. 1, № 10(11). – P. E1599. doi: 10.3390/nu10111599.

88. Flatz, G. Distribution of physiological adult lactase phenotypes, lactose absorber and malabsorber, in Germany / Flatz G. [et al.] // Human Genetics. - 1982. – Vol. 62, № 2. P. 152-157.

89. Fernández-Bañares, F. Sugar malabsorption in functional bowel disease: clinical implications / F. Fernández-Bañares [et al.] // Am J Gastroenterol. – 1993. – Vol. 88, № 12. - P. 2044-50.

90. Fernández-Bañares, F. Sugar malabsorption in functional abdominal bloating: a pilot study on the long-term effect of dietary treatment / F. Fernández-Bañares [et al.] // Clin Nutr. – 2006. – Vol. 25, № 5. - P. 824-31.

91. Fritz, E. Fructose-free diet does not improve GI symptoms in fructose-intolerant patients if irritable bowel syndrome is reported / E. Fritz, J. Hammer, H. Vogelsang // Z Gastroenterol. – 2002. - № 40. - P. G20.

92. Fry, L. An investigation into the nutritional composition and cost of gluten-free versus regular food products in the UK / L. Fry, A.M. Madden, R. Fallaize // J Hum Nutr Diet. – 2018. - № 31. – P. 108–120. doi: 10.1111/jhn.12502.

93. Furnari, M. A comparison between lactose breath test and quick test on duodenal biopsies for diagnosing lactase deficiency in patients with self-reported lactose intolerance / M. Furnari [et al.] // J Clin Gastroenterol. - 2013. – Vol. 47, № 2. – P. 148-52. doi: 10.1097/MCG.0b013e31824e9132.

94. Gasbarrini, A. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome consensus conference / A. Gasbarrini [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 30, № 29. – P. 1:1-49. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03951.x.

95. Geng, L. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: an under-diagnosed disease in Chinese children / L. Geng [et al.] // BMC Pediatr. – 2014. – Vol. 16, № 14. – P. 11. doi: 10.1186/1471-2431-14-11.

96. Ghoshal, U.C. How to interpret hydrogen breath tests / U.C. Ghoshal // J Neurogastroenterol Motil. – 2011. – Vol. 17, № 3. – P. 312-317. doi: 10.5056/jnm.2011.17.3.312.

97. Golley, S. Thinking about going wheat-free? Evidence of nutritional inadequacies in the dietary practices of wheat avoiders / Golley, S. [et al.] // Nutr Diet. – 2019. - № 76. – P. 305–312. doi: 10.1111/1747-0080.12521.

98. Golley, S. Managing symptoms and health through self-prescribed restrictive diets: what can general practitioners learn from the phenomenon of wheat avoidance? / S. Golley, N. Corsini, P. Mohr // Aust Fam Physician. – 2017. – Vol. 46, № 8. – P. 603–608.

99. Gudmand-Hoyer, E. The effect of sucrose malabsorption on the growth pattern in children / E. Gudmand-Hoyer, P.A. Krasilnikoff // Scand J Gastroenterol. – 1977. - № 12. – P. 103–107. doi: 10.3109/00365527709181342.

100. Hahn, M. Modern diagnosis of celiac disease and relevant differential diagnoses in the case of cereal intolerance / M. Hahn [et al.] // Allergo Journal International. – 2014. – Vol. 23, № 2. – P. 67–77. doi:10.1007/s40629-014-0006-4.

101. Hammer, H.F. Carbohydrate malabsorption. Its measurement and its contribution to diarrhea / H.F. Hammer [et al.] // J.Clin.Invest. – 1990. – Vol. 86, № 6. – P. 1936–1944.

102. Hammer, H.F. Diarrhea caused by carbohydrate malabsorption / H.F. Hammer, J. Hammer // Gastroenterol. Clin. North. Am. – 2012. - № 41. – P. 611–627. doi: 10.1016/j.gtc.2012.06.003.

103. Hammer, H.F. Evaluation of the pathogenesis of flatulence and abdominal cramps in patients with lactose malabsorption / H.F. Hammer [et al.] // Wien Klin Wochenschr. – 1996. - № 108. – P. 175–179.

104. Hauri, H.P. Transport to cell surface of intestinal sucrase-isomaltase is blocked in the Golgi apparatus in a patient with congenital sucrase-isomaltase deficiency / Hauri HP [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 1985. – Vol. 82, № 13. – P. 4423–4427. doi: 10.1073/pnas.82.13.4423.

105. Hogue, G. Lower Gastrointestinal conditions: malabsorption syndromes / G. Hogue, R. Adams // FP Essent. – 2019. - № 483. – P. 20-24.

106. Hutyra, T. Lactose intolerance: pathophysiology, clinical symptoms, diagnosis and treatment / T. Hutyra, B. Iwańczak // Pol. Merkur Lekarski. – 2009. – Vol. 26, № 152. – P. 148-152.

107. Ibba, I. Effects of exogenous lactase administration on hydrogen breath excretion and intestinal symptoms in patients presenting lactose malabsorption and intolerance / I. Ibba [et al.] // BioMed Res. Int. - 2014. - № 2014. – P. 680196. doi: 10.1155/2014/680196.

108. Imran, S. Update on diagnostic value of breath test in gastrointestinal and liver diseases / S. Imran, A. Sibtain, A. Shahab // World J Gastrointest Pathophysiol. – 2016. – Vol. 15, № 7(3). – P. 256–265. doi: 10.4291/wjgp.v7.i3.256.
109. Ingram, C.J. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence / C.J. Ingram [et al.] // Hum. Genet. –2009. - Vol. 124. –P. 579-591. doi: 10.1007/s00439-008-0593-6.
110. Itan, Y. A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes / Y. Itan [et al.] // BMC Evol Biol. – 2010. - № 10. – P. 36. doi: 10.1186/1471-2148-10-36
111. Jason, A. T.-D. Celiac disease: a review of current concepts in pathogenesis, prevention, and novel therapies / A.T.-D. Jason, H.J.Galipeau, D. Agardh // Front Pediatr. – 2018. - № 6. – P. 350. doi: 10.3389/fped.2018.00350
112. Johnson, J.D. The regional and ethnic distribution of lactose malabsorption. Adaptive and genetic hypotheses. / In: Paige DM, Bayless TM, eds. Lactose digestion. Clinical and nutrition alimplications. Baltimore: Johns Hopkins University Press. – 1981. – P. 11–22.
113. Jones, P.E. Oral zinc supplements in non-responsive coeliac syndrome: effecton jejunal morphology, enterocyte production, and brushborder disaccharidas eactivities / P.E. Jones, T.J. Peters // Gut. – 1981. – Vol. 22, №3. – P. 194–198.
114. Jung, K. Decreased activity of brush border membrane-bound digestive enzymes in small intestines from pigs experimentally infected with porcine epidemic diarrhea virus / K. Jung, K. Ahn, C. Chae // Res Vet Sci. – 2006. - № 81. – P. 310–315. doi: 10.1016/j.rvsc.2006.03.005.
115. Karnsakul, W. Disaccharidase activities in dyspeptic children: biochemical and molecular investigations of maltase-glucoamylase activity / Karnsakul W. [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2002. - Vol. 35, № 4. - P. 551–556.

116. Keane, R. Intestinal lactase, sucrase and alkaline phosphatase in relation to age, sex and site of intestinal biopsy in 477 Irish subjects / Keane R. [et al.] //J Clin Pathol. – 1983. – Vol. 36, №1.- P.74-77.
117. Khabarova, Y. Prevalence of lactase persistent/non-persistent genotypes and milk consumption in a young population in north-west Russia / Y.Khabarova [et al.] // World J Gastroenterol. – 2009. – Vol. 21, № 15(15). – P.1849—1853.
118. Kuchay, R.A. Lactase genetic polymorphisms and coeliac disease in children: a cohort study / R.A. Kuchay [et al.] // Ann Hum Biol. - 2015. – Vol. 42, №1. – P. 101-104. doi: 10.3109/03014460.2014.944216.
119. Kolho, K.L. Ethnic differences in intestinal disaccharidase values in children in Finland / K.L. Kolho, E. Savilahti // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2000. - Vol. 30, № 3. – P. 283–287.
120. Kryuchko, T.O. Diagnostic algorithm and peculiarities of monitoring for infants with disorders of the gastrointestinal tract / T.O. Kryuchko, I.M. Nesina, O.Y. Tkachenko // Wiad Lek. – 2017. - № 70 (2 pt 2). – P. 275-281.
121. Kuokkanen, M. Mutations in the translated region of the lactase gene (LCT) underlie congenital lactase deficiency / M. Kuokkanen [et al.] // Am J Hum Genet. – 2006. –Vol. 78, №2. – P. 339 –344. doi: 10.1086/500053.
122. Kuokkanen, M. A biopsy-based quick test in the diagnosis of duodenal hypolactasia in upper gastrointestinal endoscopy / M. Kuokkanen [et al.] // Endoscopy. –2006. - Vol. 38. – P.708–712.
123. Kuokkanen, M. Mutations in the translated region of the lactase gene (LCT) underlie congenital lactase deficiency / M. Kuokkanen [et al.] // Am J Hum Genet. – 2006. –Vol. 78, №2. – P. 339 –344. doi: 10.1086/500053.
124. Kurada, S. Current and novel therapeutic strategies in celiac disease / S. Kurada, A. Yadav, D.A. Leffler // Expert Rev Clin Pharmacol. – 2016. – Vol. 9, №9. – P. 1211-23. doi: 10.1080/17512433.2016.1200463.
125. Laaksonen, M.M. Associations of genetic lactase non-persistence and sex with bone loss in young adulthood. Cardiovascular Risk in Young Finns

Study Group / M.M. Laaksonen // Bone. – 2009. – Vol. 44, №5. – P. 1003-1009. doi: 10.1016/j.bone.2008.12.019.

126. Langman, J.M. Activity of duodenal disaccharidases in relation to normal and abnormal mucosal morphology / J.M. Langman, R. Rowland // J. Clin.Pathol. – 1990. - № 43. – P. 537-540.

127. Laws, J.W. Radiological diagnosis of disaccharidase deficiency / J.W Laws, G. Neale // The Lancet. – 1966. – Vol. 288, №7455. – P. 139–143. doi:10.1016/s0140-6736(66)92424-x.

128. Lebwohl, B. Predictors of persistent villous atrophy in coeliac disease: a population-based study / B. Lebwohl [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2014. - № 39. – P. 488–495. doi: 10.1111/apt.12621.

129. Lenhart, A. Use of dietary management in irritable bowel syndrome: results of a survey of over 1500 united states gastroenterologists / A. Lenhart. [et al.] // Journal of Neurogastroenterology and Motility. - 2018. – Vol. 24, № 3. – P. 437–451. doi:10.5056/jnm17116.

130. Lin, A.H. Direct starch digestion by sucrase-isomaltase and maltase-glucoamylase / A.H. Lin [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. - 2012. - №55. – P. 2:S43-5. doi: 10.1097/01.mpg.0000421414.95751.be.

131. Lomer, M.C.E. Lactose intolerance in clinical practice-Myths and realities / M.C.E. Lomer, G.C. Parkes, J.D. Sanderson // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008. - № 27. – P. 93–103. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03557.x.

132. Ludvigsson, J.F. Outcome measures in coeliac disease trials: the Tampere recommendations / Ludvigsson J.F. [et al.] // Gut. – 2018. – Vol. 67, № 8. – P. 1410-1424. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314853.

133. Ludvigsson, J.F. Coeliac disease and risk of sepsis / Ludvigsson J.F. [et al.] // Gut. – 2008. - № 57. – P. 1074–1080. doi: 10.1136/gut.2007.133868.

134. Ludvigsson, J.F. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms / Ludvigsson J.F. [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 43-52. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301346.

135. Magge, S. Low-FODMAP diet for treatment of irritable bowel syndrome / S. Magge, A. Lembo // Gastroenterol Hepatol (N Y). – 2012. – Vol. 8, №11. –P. 739-745.
136. Malis, F. Activity of disaccharidases of the small-intestine mucosa in celiac sprue and mucoviscidosis / F. Malis [et al.] // Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr. – 1972. – Vol. 32, №1. – P. 173-175. German.
137. Malterre, T. Digestive and nutritional considerations in celiac disease: could supplementation help? / T. Malterre // Altern Med Rev. – 2009. – Vol. 14, №3. – P. 247-257.
138. Marcadier, J.L. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: identification of a common Inuit founder mutation / J.L. Marcadier [et al.] // CMAJ. – 2015. – Vol. 3, № 187(2). – P. 102-107. doi: 10.1503/cmaj.140657.
139. Marsh, M.N. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue') / M.N. Marsh // Gastroenterology. – 1992. – Vol. 102, №1. – P. 330-54.
140. Marsh, M.N. Growe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity Baillieres / M.N. Marsh, P.T. Growe // Clin. Gastroenterology. – 1995. – Vol.9. – P.273–293 .
141. Mattar, R. Comparison of Quick Lactose Intolerance Test in duodenal biopsies of dyspeptic patients with single nucleotide polymorphism LCT-13910C>T associated with primary hypolactasia/lactase-persistence / R. Mattar [et al.] // Acta Cir Bras. – 2013. – Vol. 28, Suppl 1. – P.77-82. doi: 10.1590/S0102-86502013001300015).
142. Mercer, J. Brush border enzymes in coeliac disease: histochemical evaluation / J. Mercer, M.E. Eagles, I.C. Talbot // J Clin Pathol. – 1990. - Vol. 43, №4. – P. 307–312. doi:10.1136/jcp.43.4.307
143. Misselwitz B. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management / Misselwitz B. [et al.] // Gut. – 2019. – Vol. 68, №11. – P. 2080-2091. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318404

144. Mones, R. L. Disaccharidase deficiency in pediatric patients with celiac disease and intact villi / R.L. Mones [et al.] // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 2011. – Vol. 46, №12. – P. 1429–1434. doi: 10.3109/00365521.2011.619276.
145. Montalto, M. Fructose, trehalose and sorbitol malabsorption / M. Montalto [et al.] // European Review for Medical and Pharmacological Sciences.- 2013. - №17 (Suppl 2). – P. 26-29.
146. Moore, L.R. "But we're not hypochondriacs": the changing shape of gluten-free dieting and the contested illness experience / LR. Moore // Soc Sci Med. – 2014. – Vol. 105. – P. 76-83. doi: 10.1016/j.socscimed.2014.01.009.
147. Mukhopadhyay, R. Don’t waste your breath. Researchers are developing breath tests for diagnosing diseases, but how well do they work? / R. Mukhopadhyay // Anal Chem. – 2004. - №76. – P. 273A–276A.
148. Murray, I.A. Intestinal disaccharidase deficiency without villous atrophy may represent early celiac disease / I.A. Murray [et al.] // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 2001. – Vol. 36, №2. – P. 163–168. doi: 10.1080/003655201750065915.
149. Mustalahti, K. Coeliac EU cluster, project epidemiology. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project / K. Mustalahti [et al.] // Ann Med. – 2010. – Vol. 42, №8. – P. 587-95. doi: 10.3109/07853890.2010.505931.
150. Naim, H.Y. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: heterogeneity of inheritance, trafficking, and function of an intestinal enzyme complex / H.Y. Naim, M. Heine, K.P. Zimmer // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2012. – Vol. 55. – P. S13-20. doi: 10.1097/01.mpg.0000421402.57633.4b.
151. Naim, H.Y. Sucrase-isomaltase deficiency in humans. Different mutations disrupt intracellular transport, processing, and function of an intestinal brush border enzyme / H.Y. Naim [et al.] // J. Clin. Invest. – 1988. – Vol. 82, №2. – P. 667-679.

152. Gujral, N. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment / N. Gujral, H.J. Freeman, A.B.Thomson // World J Gastroenterol. – 2012. – Vol. 14, №18 (42). – P. 6036–6059. doi: 10.3748/wjg.v18.i42.6036.

153. Nichols, B.L. Metabolic impacts of maltase deficiencies / Nichols B.L. [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2018. - № 66. - S24–S29. doi:10.1097/mpg.0000000000001955.

154. Nichols, B.L. Human small intestinal maltase-glucoamylase cDNA cloning. Homology to sucrase-isomaltase / B.L. Nichols. [et al.] // J Biol Chem. – 1998. - № 273. – P. 3076–81.

155. Nichols, B.L. 50 years of progress since congenital sucrase-isomaltase deficiency recognition / B.L. Nichols, S. Auricchio // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2012. – Vol. 55, (suppl 2). – P. S2–7. doi: 10.1097/01.mpg.0000421400.50010.2a.

156. Nieminen, U. Duodenal disaccharidase activities in the follow-up of villous atrophy in coeliac disease / Nieminen U. [et al.] // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 2001. – Vol. 36, №5. – P. 507–510. doi:10.1080/003655201750153331.

157. Nina A.J. Carson. Disaccharide Intolerance in Infancy / A.J.C. Nina, R.A. Neely // Arch Dis Child. – 1963. – Vol. 38, №202. – P. 574–578.

158. Norton, S.R. Control of jejunal sucrase and maltase activity by dietary sucrose of fructose in man. A model for the study of enzyme regulation in man / S.R. Norton, R.H. Herman // J Clin Invest. – 1968. – Vol. 47, №10. – P. 2253–2262.

159. Nucera, G. Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth / G. Nucera [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 1, № 21(11). – P. 1391-5.

160. O'Grady, J.G. Intestinal lactase, sucrose, and alkaline phosphatase in 373 patients with celiac disease / J.G. O'Grady [et al.] // J. Clin. Pathol. – 1984. - № 37. – P. 298-301. doi:10.1136/jcp.37.3.298.

161. Oberacher, M. Diagnosing lactase deficiency in three breaths / M. Oberacher [et al.] // European Journal of Clinical Nutrition. –2011. - Vol. 65. – P.614–618.

162. Ojetti, V. Regression of lactose malabsorption in coeliac patients after receiving a gluten-free diet / Ojetti V. [et al.] // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 2008. – Vol. 43, №2. – P. 174–177. doi: 10.1080/00365520701676138.

163. Parker, T.J. Irritable bowel syndrome: is the search for lactose intolerance justified? / Parker TJ. [et al.] // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2001. – Vol. 13, №3. - P. 219-225. doi:10.1097/00042737-200103000-00001.

164. Pawłowska, K. Prevalence of lactose malabsorption and lactose intolerance in pediatric patients with selected gastrointestinal diseases / K. Pawłowska, W. Umławska, B. Iwańczak // Adv Clin Exp Med. – 2015.- Vol. 24, №5. - P.863-871. doi: 10.17219/acem/26337.

165. Pedersen, N. Ehealth: Low FODMAP diet vs Lactobacillus rhamnosus G.G. in irritable bowel syndrome / N. Pedersen [et al.]// World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, №43. - P. 16215–16226. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16215.

166. Peña, A.S. Whitehead R. Disaccharidase activity and jejunal morphology in coeliac disease / A.S. Peña, S.C. Truelove // The Quarterly Journal of Medicine. – 1972. – Vol. 41, №164. – P. 457–476. doi: 10.1093/oxford journals.qjmed.a067318.

167. Peters, T.J. The micro-assay of intestinal disaccharidases / Peters T.J. [et al.]// Biochemical Medicine. – 1976. - №15(2). – P. 145–148. doi: 10.1016/0006-2944(76)90041-7.

168. Pfefferkorn, M. Lactase deficiency: not more common in pediatric patients with inflammatory bowel disease than in patients with chronic abdominal pain / Pfefferkorn M. [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. — 2002. — Vol. 35, № 3. — P. 339-343. doi:10.1097/00005176-200209000-00019.

169. Prasad, K.K. Brush border enzyme activities in relation to histological lesion in pediatric celiac disease / K.K. Prasad [et al.] // J Gastroenterol Hepatol. – 2008. - Vol.23, № 8. - P. e348-352. doi:10.1111/j.1440-1746.2007.05248.x.
170. Priyanka, P. The role of a low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyol diet in nonceliac gluten sensitivity / P. Priyanka, S. Gayam, J.T. Kupec // Gastroenterol Res Pract. – 2018. - № 2018. – P. 1561476. doi: 10.1155/2018/1561476.
171. Puertolas, M.V. The role of disaccharidase deficiencies in functional abdominal pain disorders - a narrative review / M.V. Puertolas, A.C. Fifi // Nutrients. – 2018. – Vol. 10, №12. – P. 1835. doi: 10.3390/nu10121835.
172. Rana, S.V. Breath tests and irritable bowel syndrome / S.V. Rana, A. Malik // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, №24. – P. 7587-601. doi: 10.3748/wjg.v20.i24.7587.
173. Reed, R.C. Clinical and histopathologic predictors of disaccharidase deficiency in duodenal biopsy specimens / R.C. Reed, M.C. Pacheco // Am J Clin Pathol. – 2019. - Vol.152, №6. – P. 742-746. doi: 10.1093/ajcp/aqz091.
174. Rej, A. The overlap of irritable bowel syndrome and nonceliac gluten sensitivity / A. Rej, D.S. Sanders // Curr Opin Gastroenterol. – 2019. - № 35. – P. 199–205.
175. Robayo-Torres, C.C. 13C-Labeled-starch breath test in congenital sucrase-isomaltase deficiency / C.C. Robayo-Torres [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2018. – Vol. 66, №3. – P. S61-S64. doi: 10.1097/MPG.0000000000001858.
176. Robayo-Torres, C.C. 13C-breath tests for sucrose digestion in congenital sucrase isomaltase-deficient and sacrosidase-supplemented patients / C.C. Robayo-Torres [et al.] // J. Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2009. – Vol. 48, №4. – P. 412-418.
177. Robayo-Torres, C.C. 13C-Labeled-starch breath test in congenital sucrase-isomaltase deficiency / C.C. Robayo-Torres [et al.] // J Pediatr Gastroenterol

Nutr. – 2018. – Vol. 66, №3. – P. S61-S64. doi: 10.1097/MPG.0000000000001858.

178. Robayo-Torres, C.C. Molecular differentiation of congenital lactase deficiency from adult-type hypolactasia / C.C. Robayo-Torres, B.L. Nichols // Nutrition Reviews. – 2008. - Vol. 65, №2. – P. 95–98. doi:10.1111/j.1753-4887.2007.tb00286.x.

179. Rodrigo, L. Cutaneous and mucosal manifestations associated with celiac disease / L. Rodrigo [et al.] // Nutrients. – 2018. – Vol. 10, №7. – P. 800. doi: 10.3390/nu10070800.

180. Roncoroni, L. A Retrospective study on dietary FODMAP intake in celiac patients following a gluten-free diet / L. Roncoroni [et al.] // Nutrients. – 2018. – Vol. 10, №11. – P. E1769. doi: 10.3390/nu10111769.

181. Rumessen, J.J. Functional bowel disease: malabsorption and abdominal distress after ingestion of fructose, sorbitol, and fructose-sorbitol mixtures / J.J. Rumessen, E. Gudmand-Høyer // Gastroenterology. – 1988. - Vol. 95, №3. – P. 694-700. DOI:10.1016/s0016-5085(88)80016-7.

182. Rusu, D. Immunochemical, biomolecular and biochemical characterization of bovine epithelial intestinal primocultures / D. Rusu [et al.] // BMC Cell Biology. – 2005. - Vol. 6, № 1. - P. 42.

183. Sahi T.. Genetics and epidemiology of adult-type hypolactasia / T. Sahi // Scand J Gastroenterol. – 1994. – Vol. 29, № 202. – P. 7-20.

184. Sala Coromina, J. Congenital lactase deficiency: Identification of a new mutation / J. Sala Coromina, A.V. Vergés, R.G. Puig // An Pediatr (Barc). – 2015. – Vol. 82, №5. – P. 365-366. doi: 10.1016/j.anpedi.2014.10.017.

185. Sato, T. Growing self-organizing mini-guts from a single intestinal stem cell: mechanism and applications / Sato T., Clevers H. // Science. – 2013. – Vol. 340, №6137. – P. 1190-1194. doi: 10.1126/science.1234852.

186. Ségurel, L. On the evolution of lactase persistence in humans / L. Ségurel, C. Bon // Annual Review of Genomics and Human Genetics. - 2017. – Vol. 18, №1. – P. 297–319. doi:10.1146/annurev-genom-091416-035340.

187. Singh, P. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis / P. Singh [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2018. – Vol. 16, №6. – P. 823-836.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037.

188. Shepherd, S.J. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders / S.J. Shepherd, M.C. Lomer, P.R. Gibson // Am J Gastroenterol. – 2013. – Vol. 108, №5. – P. 707-17. doi: 10.1038/ajg.2013.96.

189. Shulman, R.J. Starch malabsorption in infants / R.J. Shulman // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2018. – Vol. 66. – P. S65-S67. doi: 10.1097/MPG.0000000000001856.

190. Skodje, G.I. Fructan, rather than gluten, induces symptoms in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity / G.I. Skodje [et al.] // Gastroenterology. – 2018. – Vol. 154, №3. – P. 529-539.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.040.

191. Solar, I. Irritable bowel syndrome: associations between FODMAPS intake, problematic foods, adiposity, and gastrointestinal symptoms / I. Solar [et al.] // Eur J Clin Nutr. – 2019. – Vol. 73, №4. – P. 637-641. doi:10.1038/s41430-018-0331-7.

192. Staudacher, H.M. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome / H.M. Staudacher [et al.] // J. Hum. Nutr. Diet. – 2011. - Vol. 24. – P.487–495. doi: 10.1111/j.1365-277X.2011.01162.x.

193. Stasi, E. Frequency and cause of persistent symptoms in celiac disease patients on a long-term gluten-free diet / E. Stasi [et al.] // J Clin Gastroenterol. – 2016. – Vol. 50, №3. – P. 239-243. doi: 10.1097/MCG.0000000000000392.

194. Staudacher, H.M. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome / H.M. Staudacher [et al.] // J Nutr. – 2012. - Vol. 142, №8. – P. 1510-1518. doi: 10.3945/jn.112.159285.

195. Sucrose malabsorption. Br Med J. – 1977. – Vol. 1, №6076. P. 1558–1559.
196. Talley, N.J. Dietary modification as a treatment for irritable bowel syndrome / N.J. Talley // Gastroenterol Hepatol (NY). – 2012. – Vol.8, №8. – P. 552-554.
197. Tapsell, L.C. Foods, nutrients, and dietary patterns: interconnections and implications for dietary guidelines / L.C. Tapsell [et al.] // Adv Nutr. – 2016. – Vol. 7, №3. – P. 445-454. doi: 10.3945/an.115.011718.
198. Terrin, G. Congenital diarrheal disorders: an updated diagnostic approach / G. Terrin [et al.] // Int J Mol Sci. – 2012. – Vol.13, №4. – P. 4168-4185. doi: 10.3390/ijms13044168.
199. Testa, A. Beyond irritable bowel syndrome: the efficacy of the low fodmap diet for improving symptoms in inflammatory bowel diseases and celiac disease / Testa A. [et al.] // Dig.Dis. – 2018. - №36. – P. 271-280, DOI: 10.1159/000489487.
200. Tomba, C. Is the subjective perception of lactose intolerance influenced by the psychological profile? / Tomba C. [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2012. - №36. – P. 660–669. doi: 10.1111/apt.12006.
201. Torniainen, S. Four novel mutations in the lactase gene (LCT) underlying congenital lactase deficiency (CLD) / Torniainen S. [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2009. - №9. - P. 8. doi: 10.1186/1471-230X-9-8.
202. Treem, W.R. Clinical aspects and treatment of congenital sucrase-isomaltase deficiency / W.R. Treem // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2012. - №55. – P. S7–13. doi: 10.1097/01.mpg.0000421401.57633.90.
203. Trinder P. Determination of glucose in blood using glucosaoxidase with an alternative oxygen acceptor. / P.Trinder // J. Ann. Clin. Biochem. – 1969. - №6. - P. 24-25.
204. Tursi, A. Sorbitol H2- breath test versus anti-endomysium antibodies for the diagnosis of subclinical/silent coeliac disease / A. Tursi, G. Brandimarte, Gm. Giorgetti // Scand J Gastroenterol. – 2001. – Vol. 36, №11. – P. 1170-1172.

205. Uchida, N. Two novel mutations in the lactase gene in a Japanese infant with congenital lactase deficiency / N. Uchida [et al.] // Tohoku J. Exp. Med. – 2012. – Vol. 227. - P. 69–72. doi: 10.1620/tjem.227.69.
206. Ghoshal, U.C. Partially responsive celiac disease resulting from small intestinal bacterial overgrowth and lactose intolerance / U.C. Ghoshal [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2004. – Vol. 22, №4. – P. 10.
207. Van Gils, T. Prevalence and characterization of self-reported gluten sensitivity in the netherlands / T. Van Gils [et al.] // Nutrients. – 2016. – Vol. 8, №11. – P. E714.
208. West, J. Incidence and prevalence of celiac disease anddermatitis herpetiformis in the UK over two decades: population-based study / West J. [et al.] // Am J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 109.- P. 757–768.
209. Wortmann, A.C. The association between adult-type hypolactasia and symptoms of functional dyspepsia / A.C. Wortmann [et al.] // Genet Mol Biol. – 2018. – Vol. 41, №1. – P. 92-97. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2017-0015.
210. Woteki, C.E. Lactose malabsorption in Mexican-American children / C.E. Woteki, E. Weser, E.A. Young // Am J Clin Nutr. – 1976. – Vol. 29, №1. - P. 19-24.
211. Yang, J. Prevalence and presentation of lactose intolerance and effects on dairy product intake in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome / J. Yang [et al.] // Clin Gastroenterology and Hepatology. – 2013. – Vol. 11, №3. - P. 262–268. doi:10.1016/j.cgh.2012.11.034.
212. Yuan, J. The tip of the "celiac iceberg" in China: a systematic review and meta-analysis / J. Yuan [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, №12. – P. e81151. doi: 10.1371/journal.pone.0081151.
213. Zanini, B. Randomised clinical study: gluten challenge induces symptom recurrence in only a minority of patients who meet clinical criteria for non-celiac gluten sensitivity / B. Zanini [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2015. – Vol. 42, №8. – P. 968-976. doi: 10.1111/apt.13372.

214. Zhao, J. Lactose intolerance in patients with chronic functional diarrhoea: The role of small intestinal bacterial overgrowth / J. Zhao [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2010. – Vol.31, №8. – P. 892-900. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04252.x

215. Zimmer, K.P. Proceedings of the 8th starch digestion consortium workshop, december 21-22, 2011, Baylor, Texas / K.P. Zimmer., D. Scholz, H.Y. Naim // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2012. – Vol. 55 Suppl 2. - P. S1-47.

Список иллюстративного материала

Таблица 1. Распределение больных целиакией по возрасту.

Таблица 2. Длительность соблюдения АГД больными целиакией 2 группы.

Таблица 3. Факторы, влияющие на манифестацию заболевания у больных целиакией (n=103).

Таблица 4. Сроки от появления первых клинических симптомов заболевания до установления диагноза целиакии.

Таблица 5. Снижение массы тела у больных целиакией.

Таблица 6. Степени нутритивной недостаточности у больных целиакией.

Таблица 7. Частота стула у больных целиакией.

Таблица 8. Консистенция и вес стула у больных целиакией.

Таблица 9. Основные клинические симптомы нарушения функции органов пищеварения у больных целиакией.

Таблица 10. Клинические симптомы синдрома нарушенного всасывания у больных целиакией.

Таблица 11. Изменения лабораторных показателей у больных целиакией.

Таблица 12. Степени тяести СНВ у обследованных больных целиакией.

Таблица 13. Гистологические изменения СОТК у больных целиакией (n=103).

Таблица 14. Средние значения показателей антител АГА и тТГ у больных целиакией.

Таблица 15. Частота сопутствующих заболеваний у больных целиакией.

Таблица 16. Частота и характер клинических симптомов непереносимости углеводов у больных целиакией (n=103).

Таблица 17. Частота непереносимости углеводов у больных целиакией.

Таблица 18. Частота снижения активности карбогидраз у больных целиакией.

Таблица 19. Активность карбогидраз слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией (нг глюкозы/мг ткани х мин.)

Таблица 20. Активность глюкоамилазы СОТК у больных целиакией в разные сроки соблюдения АГД (нг глюкозы/мг ткани х мин.).

Таблица 21. Гистологическая картина СОТК в различные сроки соблюдения АГД у больных 2-ой группы

Таблица 22. Активность мальтазы СОТК у больных целиакией в разные сроки соблюдения АГД (нг глюкозы/мг ткани х мин.).

Таблица 23. Активность сахаразы СОТК у больных целиакией в разные сроки соблюдения АГД (нг глюкозы/мг ткани х мин.)

Таблица 24. Активность лактазы СОТК у больных целиакией в разные сроки соблюдения АГД (нг глюкозы/мг ткани х мин.).

Таблица 25. Основные клинические симптомы у больных целиакией с нормальной структурой СОТК и больных контрольной группы.

Таблица 26. Активность карбогидраз СОТК у больных целиакией, имеющих нормальную структуру СОТК, и больных контрольной группы (нг глюкозы/мг ткани х мин.).

Таблица 27. Таблица сопряженности уровня активности глюкоамилазы с атрофией СОТК при целиакии.

Таблица 28. Таблица сопряженности уровня мальтазы с атрофией СОТК при целиакии.

Таблица 29. Таблица сопряженности уровня сахаразы с атрофией СОТК при целиакии.

Таблица 30. Таблица сопряженности уровня лактазы с атрофией СОТК при целиакии.

Рисунок 1.Распределение больных целиакией по возрасту и полу.

Рисунок 2. Вычисление ROC-кривой для глюкоамилазы.

Рисунок 3. Вычисление ROC-кривой для мальтазы.

Рисунок 4. Вычисление ROC-кривой сахаразы.

Рисунок 5. Вычисление ROC-кривой для лактазы.

Рисунок 6. Больная П. Тотальная атрофия ворсин слизистой оболочки тонкой кишки (IIIC по классификации Марша). Окраска гематоксилин эозином. Увел. 2х10.

Рисунок 7. Активность глюкоамилазы в зависимости от степени атрофии СОТК по Маршу.

Рисунок 8. Активность мальтазы в зависимости от степени атрофии СОТК по Маршу.

Рисунок 9. Активность сахаразы в зависимости от степени атрофии СОТК по Маршу.

Рисунок 10. Активность лактазы в зависимости от степени атрофии СОТК по Маршу

Рисунок 11. Частота выявления нормальных показателей карбогидраз у больных целиакией (2 группы) в различные сроки соблюдения АГД (%).

Рисунок 12. Активность глюкоамилазы в зависимости от длительности соблюдения АГД.

Рисунок 13. Активность мальтазы в зависимости от длительности соблюдения АГД.

Рисунок 14. Активность лактазы в зависимости от длительности соблюдения АГД.

Рисунок 15. Активность сахаразы в зависимости от длительности соблюдения АГД.

Рисунок 16. Активность глюкоамилазы в зависимости от антител к тканевой трансглутаминазе IgA

Рисунок 17. Активность мальтазы в зависимости от уровня антител к тканевой трансглутаминазе IgA

Рисунок 18. Активность сахаразы в зависимости от уровня антител к тканевой трансглутаминазе IgA

Рисунок 19. Активность лактазы в зависимости от уровня антител к тканевой трансглутаминазе IgA.

Рисунок 20. Активность глюкоамилазы в зависимости от уровня антител к тканевой трансглутаминазе IgG

Рисунок 21. Активность мальтазы в зависимости от уровня антител к тканевой трансглутаминазе IgG

Рисунок 22. Активность сахаразы в зависимости от уровня антител к тканевой трансглутаминазе IgG

Рисунок 23. Активность лактазы в зависимости от уровня антител к тканевой трансглутаминазе IgG

Рисунок 24. Частота выявления пониженных показателей активности кишечных ферментов у больных целиакией, длительно соблюдающих АГД и имеющих нормальную структуру СОТК.

Рисунок 25. Морфологическая картина СОТК при леченной целиакии. Признаки хронического дуоденита. Окраска гематоксилин эозином. Увел. 2х10.

Рисунок 26. Частота выявления пониженных показателей активности кишечных ферментов у больных целиакией, длительно соблюдающих АГД и имеющих нормальную структуру СОТК.

Рисунок 27 . Морфологическая картина СОТК при леченной целиакии. Признаки хронического дуоденита. Окраска гематоксилин эозином. Увел. 2х10.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

АНКЕТА больного с диагнозом целиакия

1. Фамилия, имя, отчество больного_____
2. Возраст: _____, пол_____, профессия: _____ _____
история б-ни №_____(за 20___)г, №_____(за 20___)г, №_____(за 20____) г.
3. Адрес: _____,
тел. _____
4. Диагноз: _____
_____
_____
5.Сопутствующие заболевания: _____
_____
_____
6. Наследственность: _____
7. Рождение: а - в срок, б-недоношенный *(нужное подчеркнуть)*
Рост при рождении_____см. Вес при рождении_____гр.
8. Было ли в детстве отставание в физическом развитии от сверстников: да, нет *(нужное подчеркнуть)*
9. Гинекологический анамнез (у женщин): начало менструаций с_____лет, установились сразу - да/нет*(нужное подчеркнуть)*, беременности_____, выкидыши_____, периоды аменореи_____.

История заболевания:

начало заболевания с_____ лет
манифестация заболевания в виде: _____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

Анамнез:

11.Факторы, провоцирующие обострение или возникновение болезни *(нужное подчеркнуть)*:

1-кишечные инфекции, 2-глистные или паразитарные инвазии, 3 – стрессы, нервно-психические травмы, 4- сопутствующие инфекции, 5- беременности, роды, 6 - операции на органах брюшной полости, 7 - -антибактериальная терапия, 8 - -прочие (*указать*:_____), 9 - причина не выявлена.

12. Длительность болезни (*число лет*):_____

13. Частота обострений: *(нужное подчеркнуть)*

1-несколько раз в году, 2-один раз в год, 3-реже 1-го раза в год,
4-обострение впервые, 5-прочие варианты_
_____.

14. Проходили стационарное лечение до текущей госпитализации: *(нужное подчеркнуть)*1-да, 2-нет.

15. Лечение в ГБУЗ МКНЦ: *(нужное подчеркнуть)* 1-впервые, 2-повторно.

16. Диагноз целиакии установлен (подтвержден): *(нужное подчеркнуть)*1-впервые, 2-до настоящей госпитализации, через _____ лет после начала заболевания.

17. Диагнозы, устанавливаемые ранее: _____
_____

18. Трудоспособность за период болезни: *(нужное подчеркнуть)* 1-не ограничивалась, 2-инвалидность _____ группы

Клинические симптомы и данные объективного осмотра:
(выбрать)

СИМПТОМЫ	Годы со времени установления диагноза				
	Впервые выявленная целиакия	Через 1 год	Через 1-5 лет	Через 6-10 лет	Более 10 лет
19.Диспепсические явления: 1- тошнота, 2- рвота, 3- изжога, 4 - отрыжка воздухом, 5- горечь во рту					
20. Аппетит: 1-сохранен, 2-снижен, 3-отсутствует, 4-повышен					

22. Консистенция стула: 1-оформленный, 2-кашицеобразный, 3- водянистый, 4- неустойчивый – запоры или послабления, 5- запоры					
23. Частота стула: 1- 1 раз/сут, 2- 2-5 р/сут, 3- 6-10 р/сут, 4- более 10 р/сут.					
24. Суточный вес кала: 1- от 300 до 500 г/сут, 2- 500-1000 г/сут, 3- более 1000 г/сут					
25. Боли в животе: 1- постоянные, 2- приступообразные, 3- на высоте вздутия живота, 4- нет болей					
26. Локализация болей: 1 – околопупочная область, 2-в проекции толстой кишки, 3-в эпигастральной области, 4-разлитые по всему животу, 5-в правом подреберье, 6- без четкой локализации, 7 -другое					
27. Вздутие живота: 1-незначительное, 2-умеренное, 3-выраженное, 4-нет					
28. Урчание, переливание в животе: 1-незначительное, 2-умеренное, 3-выраженное,					

4-нет					
29.Пищевые интолерантности: 1-цельное молоко, 2-все молочные продукты, 3-цитрусовые, 4-грибы, 5-овощи, фрукты, 6-сахар, слабости, 7-яйца, 8-рыба, 9-жирная пища, 10- прочие_____ 11-нет					
30.Непереносимость продуктов, содержащих углеводы: *Крахмала* и сложных углеводов: 1-урчание, 2-вздутие, 3 - жидкий или кашицеобразный стул; *Сахара:* 4- урчание, 5- вздутие, 6 - жидкий или кашицеобразный стул *Молока и молочных продуктов*: 7- урчание, 8- вздутие, 9 - жидкий или кашицеобразный стул					
31. Состояние больного: 1-удовлетворительное, 2-средней тяжести, 3-тяжелое					
32. Общее самочувствие: 1-слабость, 2-снижение работоспособности, 3-адинамия, 4-головная боль,					

5-головокружения, 6-нормальное					
33. Потеря массы тела: 1-до 5 кг, 2- от 5 до 10 кг, 3- от10 до 20 кг, 4-свыше 20 кг, 5-нет					
34. Рост (см), Вес (кг), Индекс массы тела (ИМТ) (кг/м2)					
35.Отставание в росте и физическом развитии: 1-есть, 2-нет.					
36.Симтопы гиповитаминозов и трофических нарушений: 1- глоссит, 2-гингвит, 3-ангулярный стоматит, 4-сухость и шелушение кожи, 5-выпадение волос, 6-изменение ногтей, 7-кровоточивость, 8-пигментация, 9-изъязвление слизистых рта, 10- нет.					
37.Симптомы недостаточности калия: 1- заторможенность, вялость, 2- адинамия, 3-приступы динамической кишечной непроходимости, 4-ЭКГ-признаки недостаточности калия, 5-нет симптомов					
38. Симптомы недостаточности ионов кальция:					

1-парестензии, 2-судорги, 3-мышечные и костные боли, 4-остеопотоз, 5-положит. с-м “мышечного валика”, 6 - остеомаляция					
39.Отёки: 1-выражены, 2-пастозность, 3- асцит, 4- анасарка, 5–нет.					
40.Эндокринная дисфункция: 1 – жажда, 2 – полиурия, 3- гипотония ниже 95/60 мм.рт.ст., 4 – импотенция, 5- аменорея, 6- нет					
39. Печень: 1-увеличена (+ см), 2-болезненность, 3- без патологии.					
40. Желчный пузырь: 1-болезненный (+ с-мы), 2- безболезненный (- с-мы)					
41. Поджелудочная железа: 1-болезненность, 2-увеличение, 3-норма					

Результаты инструментальных исследований:

	Впервые выявленная	Через 1 год	Через 1-5 лет	Через 6-10 лет	Более 10 лет
42. Рентгенологическое исследование тонкой кишки: 1-функциональное нарушение тонуса (гипертонус, снижение					

тонуса, парез), 2-функциональные нарушения двигательной функции (замедление или ускорение пассажа), 3-изменение рельефа слизистой, 4-изменения только в тощей кишке, 5 –только в подвздошной кишке, 6-изменения всей тонкой кишки, 8- иные изменения (_____), 9- без патологии					
43. Ирригоскопия: 1-функциональное нарушение тонуса (спазм, атония), 2-нарушение двигательной функции (ускорение замедление), 3-изменения рельефа, 4-органические изменения (_____), 5-тотальное поражение, 6-сегментарное поражение (отдел:_____), 7-норма					
44. ЭГДС, интестиноскопия: 1–воспалительные изменения пищевода, желудка, 2- язва желудка, 3 - язва 12 перстной кишки, 4-дуоденит, 5- деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, 6-еюнит, 7-без признаков атрофии, 8- явления атрофии СОТК,					

9-лимфоидная гиперплазия, 10 - другие изменения (_____), 11-норма					
45. Колоноскопия (ректоскопия): 1-проктит, 2-проктосигмоидит, 3-илеит, 4-панколит, 5-поверхностный, 6-атрофический, 7-тонус снижен, 8-тонус повышен, 9-гиперсекреция слизи, 10-кровь, 11-лимфоидная гиперплазия, 12-норма					
46. УЗИ органов брюшной полости: 1- диффузные изменения печени, 2- гипокинезия желчного пузыря, 3- конкременты желчного пузыря, 4- билиарный сладж, 5- панкреатит, 6 - жировой гепатоз, 7- прочие изменения, 8 - норма					

Морфологическое исследование слизистой оболочки тонкой кишки

№ И/Б	№ БИОПСИИ	РЕЗУЛЬТАТ

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

Показатели уровня антител	Впервые выявленная целиакия	Через 1-5 лет	Через 6-10 лет	Более 10 лет
АТ тТГ IgA				
АТ тТГ IgG				
АТ к глиадину IgA				
АТ к глиадину IgG				

Анализы крови (клинический, биохимический)

Показатели	Впервые выявленная целиакия	Через 1-5 лет	Через 6-10 лет	Более 10 лет
Гемоглобин				
Эритроциты				
Лейкоциты				
СОЭ				
Билирубин				
Холестерин				
ЩФ				
АСТ				
АЛТ				
ГГТП				
Общ. Белок				
альбумин				
Протромбин				
Сывороточное железо				
Ферритин				
IgM				
IgG				
IgA				
Калий				
Кальций				
Хлор				
Натрий				

ЛЕЧЕНИЕ

	Впервые выявленная целиакия	Через 1-5 лет	Через 6-10 лет	Более 10 лет
Аглютеновая диета				
АГД+ Преднизолон				
АГД+ коррекция СНВ				
АГД+ коррекция СНВ+ Преднизолон				

ФЕРМЕНТЫ ТОНКОЙ КИШКИ

фермент	нг глюкозы*мин./мг ткани
Глюкоамилаза	
Мальтаза	
Сахараза	
Лактаза	

Дополнительные сведения:
_____
_____
_____

Дата заполнения карты:_____