



Дисахаридазная недостаточность у больных целиакией в период гистологической ремиссии

О.В. Ахмадуллина, Е.А. Сабельникова, д.м.н., Н.И. Белостоцкий, д.м.н., С.В. Быкова, к.м.н., А.И. Парфенов, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ольга Валентиновна Ахмадуллина, olgaakh@inbox.ru

Для цитирования: Ахмадуллина О.В., Сабельникова Е.А., Белостоцкий Н.И. и др. Дисахаридазная недостаточность у больных целиакией в период гистологической ремиссии // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 18. С. 78–81.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-18-78-81

Цель – оценить активность кишечных карбогидраз у больных целиакией с нормальной структурой слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) на фоне строгой аглютеновой диеты (АГД).

Материал и методы. Обследовано 33 больных целиакией, длительно и строго соблюдавших АГД и имевших нормальную структуру СОТК. Исследованы кишечные карбогидразы (глюкоамилаза, сахараза, мальтаза, лактаза) в биоптатах слизистой оболочки методом Далквиста в модификации Триндера.

Результаты. Среди 33 пациентов с целиакией, длительно соблюдавших АГД и имевших нормальное морфологическое строение СОТК, лактазная недостаточность выявлена в 67,9% случаев, мальтазная – в 39,4%, недостаточность глюкоамилазы и сахаразы – в 45,5%. Недостаточность всех исследованных ферментов выявлена у 18,2% пациентов. Обнаружено, что активность глюкоамилазы, сахаразы и лактазы у больных целиакией с восстановленной СОТК ниже, чем в контрольной группе. Только показатели активности мальтазы сопоставимы с таковыми контрольной группы. Вероятно, это свидетельствует о том, что данный фермент одним из первых начинает активно работать и может служить одним из маркеров восстановления СОТК.

Заключение. Низкая активность кишечных карбогидраз у больных целиакией с нормальным гистологическим строением СОТК говорит о наличии дисахаридазной недостаточности в период гистологической ремиссии.

Ключевые слова: целиакия, аглютеновая диета, карбогидразы, дисахаридазная недостаточность

Как известно, большинство клинических симптомов при целиакии исчезает, а лабораторные показатели нормализуются при строгом соблюдении аглютеновой диеты (АГД) [1]. Однако даже на фоне такой диеты и полного восстановления структуры слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) у части больных длительно сохраняются вздутие живота, метеоризм и неустойчивый стул [2]. Предполагается, что у пациентов с целиакией, длительно соблюдающих АГД, подобные симптомы обусловлены синдромом избыточного бактериального роста [3, 4] или так называемым СРК-подобным синдромом [5, 6], частота развития которого может достигать 38% [5]. Чаще подобный синдром встречается у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. По некоторым данным, 33–46% больных язвенным колитом и 42–60% больных болезнью Крона имеют симптомы синдрома раздраженного кишечника в период ремиссии заболевания [7–9]. В то же время появление сходных клинических симптомов можно наблюдать у пациентов с целиакией при нарушении утилизации углеводов на фоне снижения активности кишечных ферментов [10, 11].

Целью данного исследования стала оценка активности кишечных карбо-



гидраз у больных целиакией, строго соблюдающих АГД и имеющих нормальную структуру СОТК.

Материал и методы

Обследовано 33 больных целиакией (10 мужчин и 23 женщины, средний возраст – $28,1 \pm 14,7$ и $45,8 \pm 17,0$ года соответственно), строго соблюдающих АГД и имеющих нормальную структуру СОТК. У данной группы пациентов диагноз целиакии установлен ранее на основании гистологических и серологических признаков. С момента установления диагноза пациенты строго придерживались АГД – от 1,2 до 35 лет. От года до пяти лет АГД соблюдали восемь (24,2%) больных, от шести до десяти лет – 13 (39,4%), свыше десяти лет – 12 (36,3%) пациентов.

Всем больным проводились анализ жалоб, клиническое обследование, включавшее в себя эзофагогастродуоденоскопию с биопсией из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки и гистологическим исследованием биоптата. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологические препараты оценивали на основании международной классификации по Маршу [12], тщательность соблюдения АГД – по уровню антител к глиадину (АГА), степень аутоагрессии – по уровню антител к тканевой трансглутаминазе (АТгТГ). АГА и АТгТГ классов иммуноглобулинов (Ig) А и G определяли с помощью иммуноферментного метода (ELISA) и коммерческих наборов (Orgentec Diagnostics GmbH, Германия).

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц (десять мужчин и 20 женщин, средний возраст – $33,9 \pm 10,3$ года), сопоставимые по возрасту и полу с больными целиакией.

Активность карбогидраз (гликоамилазы, мальтазы, сахаразы и лактазы) определяли в биоптатах, полученных из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки, методом Далквиста [13] в модификации Триндера. Исследование выполняли в два этапа. На первом этапе осуществлялся гидролиз субстрата с выделением глюкозы. Освободившаяся глюкоза определялась методом Триндера с помощью спектрофотометра [14]. Об активности диасаридаз судили по интенсивности окраски, которую измеряли на спек-

Таблица 1. Основные клинические симптомы у больных целиакией с нормальной структурой СОТК

Клинические симптомы	Больные целиакией с нормальной структурой СОТК, абс. (%)
Полуоформленный стул (тип 5 по Бристольской шкале)	5 (15,1)
Кашицеобразный стул (тип 6 по Бристольской шкале)	12 (36,3)
Оформленный стул (тип 3–4 по Бристольской шкале)	12 (36,3)
Запоры (тип 1–2 по Бристольской шкале)	4 (12,1)
Стул 1–3 раза/сут	22 (66,6)
Стул 4–6 раз/сут	10 (30,3)
Стул 7–9 раз/сут	1 (3,0)
Боль в животе	4 (12,1)
Урчание в животе	30 (90,9)
Вздутие живота	16 (48,4)
Симптомы диспепсии	7 (21,2)
Слабость	8 (24,2)
Похудание	8 (24,2)

Таблица 2. Частота непереносимости углеводов у больных целиакией

Непереносимость продуктов, содержащих углеводы	Целиакия с нормальной СОТК (n = 33), абс. (%)	Контрольная группа (n = 30), абс. (%)
Непереносимость крахмала	12 (36,3)*	0
Непереносимость сахара	9 (27,2)*	0
Непереносимость молока	18 (54,5)*	3 (10)

* $p < 0,05$ при сравнении двух групп.

рофотометре с длиной волны 495 нм. Активность ферментов выражалась в нанограммах освобожденной глюкозы на один миллиграмм ткани в минуту ($\text{нг глюкозы/мг ткани} \times \text{мин}$). Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерной программы STATISTICA 6.0. Различия считались значимыми при уровне вероятности $p < 0,05$.

Результаты исследования

При анализе жалоб пациентов обследованной группы установлено, что некоторые клинические симптомы продолжали беспокоить больных, несмотря на длительное соблюдение АГД и полное восстановление структуры СОТК.

У половины (51,4%) пациентов периодически отмечался кашицеобразный или полуоформленный стул, который сопровождался урчанием в животе (90,9%) и вздутием (48,4%). У четверти (24,2%) пациентов наблюдались слабость и снижение веса при появлении кашицеобразного стула (табл. 1).

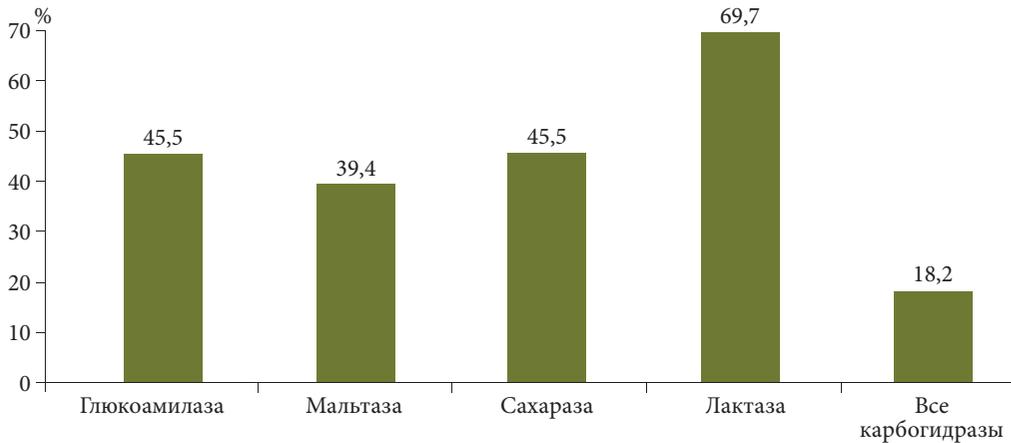
У подавляющего большинства больных уровень АГА и АТгТГ классов IgA и IgG нормализовался через год от начала соблюдения АГД и сохранялся в норме в течение всего периода на-

блюдения, что подтверждало приверженность АГД. Таким образом, длительное сохранение жалоб на неустойчивый стул, склонный к послаблению, вздутие и урчание в животе не могло быть обусловлено обострением целиакии или нарушением АГД.

С учетом выявленных изменений проведено анкетирование больных и проанализирована частота выявления непереносимости углеводов у пациентов с целиакией и лиц контрольной группы.

Показано, что в группе больных целиакией чаще наблюдалась непереносимость всех углеводов. Среди пациентов контрольной группы только в отдельных случаях имели место явления непереносимости молочных продуктов. При статистическом сравнении групп, проведенном на основании анализа четырехпольных таблиц с подсчетом критерия Фишера, установлено достоверное различие непереносимости углеводов (табл. 2).

Таким образом, у больных целиакией с нормальной гистологической структурой СОТК наблюдались клинические симптомы нарушения пищеварения, которые могли быть связаны с непереносимостью крахмала, сахара и молочных продуктов. Наличие дан-



Частота выявления пониженных показателей активности кишечных ферментов (%) у больных целиакией с нормальной структурой СОТК, длительно соблюдавших АГД

Таблица 3. Сравнение активности карбогидраз СОТК у больных целиакией с нормальной структурой СОТК и пациентов контрольной группы (нг глюкозы/мг ткани × мин)

Карбогидразы	Активность карбогидраз Med (V25; V75), %	
	больные целиакией 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; 1146,0)
Сахараза	69,0 (56,0; 121,0)	124,0 (94,0; 210,0)
Лактаза	13,0 (11,0; 39,0)*	56,0 (46,0; 77,25)

* p < 0,05 при сравнении с группой контроля.

ных клинических симптомов могло быть обусловлено дефицитом ферментов СОТК, принимающих активное участие в переваривании данных продуктов.

Чтобы установить причину развития указанных симптомов у больных целиакией, строго соблюдавших АГД и имевших нормальную структуру СОТК, была изучена активность кишечных карбогидраз.

Установлено, что почти у 40% пациентов основной группы значения глюкоамилазы, сахаразы и мальтазы были снижены, 69,7% больных имели лактазную недостаточность (рисунок). Недостаточность всех названных ферментов выявлена у 18,2% больных.

Для более детального анализа средние показатели активности ферментов сравнивали с таковыми у пациентов контрольной группы (табл. 3).

Как показал анализ полученных данных, активность глюкоамилазы, сахаразы и лактазы у больных целиакией с восстановленной СОТК достоверно ниже, чем у пациентов контрольной группы. Из всех исследуемых ферментов только показатели активности

мальтазы оказались в пределах нормальных значений. Это свидетельствовало о том, что данный фермент одним из первых начинает активно работать и может служить одним из маркеров восстановления СОТК.

Таким образом, у больных целиакией, длительно соблюдавших АГД и имевших нормальную структуру СОТК, выявлен дефицит кишечных карбогидраз. Как следствие – развитие клинических симптомов в результате нарушения ассимиляции углеводов.

Обсуждение

Согласно полученным нами результатам, длительное персистирование клинических симптомов у больных целиакией в стадии гистологической ремиссии может быть связано с нарушением гидролиза углеводов.

Работ, посвященных данной проблеме, немного. Несколько десятилетий назад в исследовании J.G. O'Grady и соавт. [11] у больных целиакией даже на фоне строгой АГД сохранялась низкая активность лактазы, в то время как активность сахаразы и щелочной фосфатазы СОТК находилась в преде-

лах нормы. Результаты еще одного исследования также указывали на то, что соблюдение АГД приводит к увеличению активности сахаразы. Однако ее уровень у больных целиакией не всегда достигает нормальных значений [15]. В единичных работах снижение активности кишечных карбогидраз у больных целиакией отмечалось лишь при наличии выраженной атрофии СОТК – 3В или 3С стадии по классификации Марша [16], а при незначительных изменениях гистологической структуры (атрофии в стадии 2 или 3А) активность ферментов не отличалась от таковой в контрольной группе. Полученные нами результаты подтверждают факт наличия дефицита кишечных карбогидраз и связанного с ним нарушения мембранного пищеварения. Недостаточность последнего, как правило, проявлялась в виде пищевой непереносимости продуктов, содержащих олигомеры, переваривание которых нарушено. Это сопровождалось развитием клинических симптомов, таких как диарейный синдром, вздутие и урчание в животе вследствие избыточного бактериального роста в тонкой кишке, обусловленного нарушением утилизации углеводов [17].

Таким образом, у больных целиакией на фоне строгой АГД отмечается нормализация гистологической структуры СОТК. Однако это не всегда отражает функциональную способность тонкой кишки в отношении участия в процессах пищеварения и всасывания. Для более полного анализа данных процессов, в частности этапа мембранного пищеварения, необходима оценка активности кишечных ферментов СОТК.

Заключение

Среди больных целиакией с нормальным строением СОТК на фоне строгой АГД дефицит кишечных карбогидраз может наблюдаться в 39,4–69,7% случаев. Часто имеет место лактазная недостаточность – 69,7% случаев. Изменения в активности карбогидраз СОТК могут служить основанием для установления диагноза дисахаридазной недостаточности у больных целиакией, имеющих гистологическую ремиссию заболевания. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Литература

1. Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых // Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 3. С. 94–107.
2. Сабельникова Е.А., Крумс Л.М., Парфенов А.И. и др. Особенности реабилитации больных глютенчувствительной целиакией // Терапевтический архив. 2013. Т. 85. № 1. С. 42–47.
3. Ludvigsson J.F., Olén O., Bell M. et al. Coeliac disease and risk of sepsis // Gut. 2008. Vol. 57. № 8. P. 1074–1080.
4. Cristofori F., Indrio F., Miniello V.L. et al. Probiotics in celiac disease // Nutrients. 2018. Vol. 10. № 12. pii: E1824.
5. Sainsbury A., Sanders D.S., Ford A.C. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with celiac disease: a meta-analysis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2013. Vol. 11. № 4. P. 359–365.e1.
6. Usai P., Manca R., Cuomo R. et al. Effect of gluten-free diet and co-morbidity of irritable bowel syndrome-type symptoms on health-related quality of life in adult coeliac patients // Dig. Liver Dis. 2007. Vol. 39. № 9. P. 824–828.
7. Ansari R., Attari F., Razjouyan H. et al. Ulcerative colitis and irritable bowel syndrome: relationships with quality of life // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2008. Vol. 20. № 1. P. 46–50.
8. Keohane J., O'Mahony C., O'Mahony L. et al. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a real association or reflection of occult inflammation? // Am. J. Gastroenterol. 2010. Vol. 105. № 8. P. 1788, 1789–1794.
9. Minderhoud I.M., Oldenburg B., Wismeijer J.A. et al. IBS-like symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission; relationships with quality of life and coping behavior // Dig. Dis. Sci. 2004. Vol. 49. № 3. P. 469–474.
10. Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Сабельникова Е.А. и др. Активность карбогидраз как маркер восстановления слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией // Терапевтический архив. 2015. Т. 87. № 2. С. 24–29.
11. O'Grady J.G., Stevens F.M., Keane R. et al. Intestinal lactase, sucrase, and alkaline phosphatase in 373 patients with coeliac disease // J. Clin. Pathol. 1984. Vol. 37. № 3. P. 298–301.
12. Marsh M.N. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue') // Gastroenterology. 1992. Vol. 102. № 1. P. 330–354.
13. Dahlqvist A. Specificity of the human intestinal disaccharidases and implications for hereditary disaccharide intolerance // J. Clin. Investigat. 1962. Vol. 41. № 3. P. 463–470.
14. Trinder P. Depermination of glucosa in blood using glucosa oxidase with an alternative oxygen reception // J. Ann. Clin. Biochem. 1969. Vol. 6. ID 24.
15. Proceedings of the 8th Starch Digestion Consortium Workshop, December 21-22, 2011, Baylor, Texas // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2012. Vol. 55. Suppl. 2. P. S1–S47.
16. Prasad K.K., Thapa B.R., Nain C.K. et al. Brush border enzyme activities in relation to histological lesion in pediatric celiac disease // J. Gastroenterol. Hepatol. 2008. Vol. 23. № 8. Pt. 2. P. e348–352.
17. Парфенов А.И. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. М.: Медэкспресс, 2019.

Disaccharidase Deficiency in Celiac Disease Patients with Histological Remission

O.V. Akhmadullina, E.A. Sabelnikova, MD, PhD, N.I. Belostotsky, MD, PhD, S.V. Bykova, PhD, A.I. Parfyonov, MD, PhD, Prof.

Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Olga V. Akhmadullina, olgaakh@inbox.ru

Objective – to determine the activity of intestinal carbohydrase in celiac disease patients who followed gluten-free (GFD) diet and have normal histological structure of the small intestine.

Material and methods. 33 patients with celiac disease were observed. All patients followed gluten-free diet and have normal histological structure of the small intestine. The disaccharidase activity (lactase, sucrase, glucoamylase and maltase) was measured in tissue by Dahlqvist method with Trinder's reagent for glucose measurement.

Results. Among 33 celiac disease patients with normal histological structure, lactase deficiency was detected in 67.9%, maltase – in 39.4%, glucoamylase and sucrase deficiency – in 45.5%, the insufficiency of all enzymes was revealed in 18.2%. Mean levels of glucoamylase, sucrase and lactase were significantly reduced in GFD group compared to the control group, only mean level of maltase was normal. Perhaps maltase could be one of the enzyme which activity will be a good markers of small intestine recovery in celiac disease patient.

Conclusion. Low activity of intestinal carbohydrases in celiac disease patients with normal histological structure of the small intestine indicates the presence of disaccharidase deficiency in these patients inspite of histological remission.

Key words: celiac disease, gluten-free diet, carbohydrases, disaccharidase deficiency

гастроэнтерология