

© А. Т. Камилова,
Д. Х. Дустмухамедова,
З. А. Хушвактова, В. Н. Сыров

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии МЗ Республики Узбекистан; Институт химии растительных веществ им. акад. С. Ю. Юнусова Академии Наук Республики Узбекистан

Резюме. В статье представлены результаты исследования нарушений энергетического обмена и возможности его коррекции фитостероидом экдистен при целиакии (Ц) у детей. Исследование проводилось за период с января 2009 по декабрь 2012 года в отделении гастроэнтерологии РСНПМ Центра педиатрии. Было обследовано 45 детей с Ц в возрасте от 3 до 14 лет. Проведенные исследования показали, что у пациентов с Ц нарушены процессы энергообразования: снижен синтез АТФ и АДФ, увеличено их соотношение, 4-кратное снижение ЛТТ и ГТТ, констатирован прирост показателя соотношения лактат/пирувата, что свидетельствует о преобладании у детей тканевой гипоксии. Лечение больных с Ц с использованием фитостероида (экдистен) сокращает продолжительность клинико-лабораторных симптомов и улучшает показатели энергетического обмена.

Ключевые слова: целиакия; дети; энергетический обмен; лечение; фитостероид экдистен.

ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ ПРИ ЦЕЛИАКИИ У ДЕТЕЙ

Актуальность проблем, связанных с хроническими заболеваниями кишечника, обусловлена их широким распространением среди детского населения, а также частотой развития тяжелых форм с неблагоприятными исходами и непредсказуемостью прогноза. Особое место среди них занимает целиакия — наиболее неблагоприятное в прогностическом отношении заболевание, характеризующаяся диффузной атрофией слизистой оболочки тонкой кишки, которая развивается в результате непереносимости глютена (белка клейковины злаков) [1–7, 18]. Проведенными ранее исследованиями установлено, целиакия (Ц) у детей в нашем регионе протекает с выраженными метаболическими нарушениями, что обуславливает необходимость коррекции данных состояний [5].

В настоящее время единственным методом лечения Ц является пожизненная безглютеновая диета. Приверженность к этой очень ограничительной диете является весьма затруднительной из-за имеющегося глютена в содержимом многих продуктов. Даже при строгом соблюдении диеты непроизвольное употребление глютена колеблется от нескольких миллиграммов до 2 г в день [17, 20]. Прием даже такого незначительного количества глютена может вызвать клинические признаки и гистологические изменения: атрофию слизистой тонкой кишки и увеличение внутриэпителиальных лимфоцитов [14, 22].

Поэтому многие пациенты, даже если они следуют строгой аглютеновой диете, не достигают клинической ремиссии, и при этом отсутствует полное восстановление слизистой оболочки тонкой кишки даже на фоне длительной безглютеновой диеты [15, 19].

Таким образом, только соблюдение безглютеновой диеты не является достаточным для полного контроля за состоянием многих пациентов с Ц.

В настоящее время продолжают попытки выявления новых звеньев патогенеза энтеральной недостаточности и разработки на их основе патогенетических подходов к лечению этой тяжелой патологии. В течение последнего десятилетия в медицине интенсивно развивается метаболическое направление, ставящее своей целью теоретический и прикладной анализ обменных процессов различных уровней как основу или фон для многих болезней. Особенно активно формируются представления о роли нарушений клеточного энергообмена в течении самых разнообразных патологических процессов. Ключевым звеном этого комплекса являются митохондрии — структуры, имеющиеся в цитоплазме всех клеток, и выполняющие жизненно важные для каждой клетки функции. С учетом вышесказанного ясно, что нарушения клеточного энергообмена, в основе которых, в первую очередь, лежит митохондриальная недостаточность, ведут к широкому спектру клинических проявлений [9, 10].

Индикатором энергетического состояния клеток можно считать уровень адениловых нуклеотидов и, в первую очередь, АТФ, отражающий завершающий этап накопления энергии тканью. Энергетический уровень ткани характеризуется также суммой всех адениннуклеотидов и их соотношением [9].

Важным является факт подтверждения эффективности фитостероидов в стимуляции белоксинтезирующих процессов в организме [11]. В качестве модуляторов энергетического обмена интерес пред-

УДК: [616.34+616-056.7]-053.2

ставляют работы отечественных исследователей по использованию фитостероидов, выделенных из левзеи сафлоровидной и живучки туркестанской на биоэнергетику клеток печени в условиях гепатита, характеризующегося, прежде всего, резкими изменениями функционирования митохондрий [12].

Поведенными исследованиями *in vitro* [6] нами получены данные о явном разобщении дыхательной цепи в суспензии митохондрий в модели энтеральной недостаточности у растущих крыс. При использовании в качестве корректирующего препарата экдистена было обнаружено, что практически все показатели окислительного фосфорилирования приближались к контрольным значениям.

Целью нашего исследования явилось: обосновать применение фитостероида экдистен для коррекции нарушения энергетического обмена при целиакии у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинические исследования проведены у 45 детей с Ц в возрасте от 3 до 14 лет, средний возраст составил $7,1 \pm 2,3$ лет.

Диагноз Ц был верифицирован на основании положительных тестов к тканевой транслугтаминазе Ig A (увеличение более 10 раз от нормы), и результатов биопсии слизистой тонкой кишки с оценкой гистологических изменений по March. Диагноз Ц у 26% пациентов был установлен в возрасте до 1 года, у 43,5% до 5 лет, у 26,0% до 8 лет и старше 8 лет у 4,5%. Для изучения состояния пищеварения и всасывания дисахаридов использовали нагрузочные тесты с глюкозой — глюкозотолерантный тест (ГТТ), которые вводились перорально из расчета 1,75 г/кг с последующим определением содержания глюкозы глюкозооксидазным методом через 30 и 60 минут. За норму считали увеличение гликемии в течение часа более чем на 1,1 ммоль/л. Определение АТФ и АДФ в сыворотке крови проводили хроматографическим методом на газо-жидкостном хроматографе «LKB» (Швеция), с последующим спектрометрированием на СФ «BEKMAN». Пировиноградную и молочную кислоты определяли на биохимическом анализаторе «Basis Secomat» (Франция). Содержание пировиноградной кислоты определяли по методу Friedman F. Et al. [8]. Контрольную группу (здоровые) составили 17 детей идентичных возрастов.

Для коррекции в качестве препарата, улучшающего процессы окислительного фосфорилирования, мембранное пищеварение и всасывание в тонкой кишке применен фитостероид экдистен — природное соединение стероидной структуры, выделенное из корней и корневищ левзеи сафлоровидной, созданный Институтом химии растительных веществ АН РУз. Были разработаны следующие дозы препарата: 2,5 мг на кг веса в сутки в течение 14 дней.

Для оценки эффективности препарата в комплексном лечении детей с Ц сравнивались 2 группы больных: первая группа, включавшая в себя 20 детей, получала базисную терапию (элиминационная диета, панкреатические ферменты, пробиотики, частичное парентеральное питание по показаниям), 25 детей вошли в группу больных, находившихся на модифицированном лечении (базисная терапия + экдистен в дозе 2,5 мг/кг/сут внутрь в течение 14 дней). Эффективность препарата оценивали по клиническим проявлениям, а также по лабораторным исследованиям, отражающим состояние мембранного и полостного гидролиза и всасывания, оценка состояния клеточной энергетики проводилась по содержанию молочной и пировиноградной кислот, их соотношению, количеству адениловых нуклеотидов в крови через 3 месяца.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование проводилось за период с января 2009 по декабрь 2012 года в отделении гастроэнтерологии РСНПМ Центра педиатрии. Среди пациентов с Ц преобладали мальчики (54%).

Сравнительный анализ показателей мембранного пищеварения и всасывания выявил почти 4-кратное снижение ЛТТ и ГТТ (табл. 1). После базисной терапии у детей отмечалась тенденция к повышению уровня прироста гликемии. Модифицированная терапия положительно влияла на показатели мембранного пищеварения и всасывания, что подтверждено достоверным повышением прироста гликемии у детей ($P < 0,001$).

Таблица 1

Сравнительный анализ прироста гликемии

Показатель (ммоль/л)	До лечения	Базисная терапия	Базисная терапия + экдистен	P	Контроль (норма)
Глюкозотолерантный тест	$0,5 \pm 0,02$	$0,7 \pm 0,05$	$1,2 \pm 0,04$	$<0,001$	$1,64 \pm 0,18$
Лактозотолерантный тест	$0,4 \pm 0,03$	$0,5 \pm 0,05$	$1,0 \pm 0,05$	$<0,001$	$1,52 \pm 0,12$

P — достоверность различий базисной и модифицированной терапией

Динамика содержания адениловых нуклеотидов в плазме крови у детей с Ц и на фоне лечения экдистеном

Таблица 2

Показатель нМоль/л	Контрольная группа	Ц					
		До лечения	P1	Базисная терапия	P2	Базисная тера- пия + экдистен	P3
АТФ	133,4±5,3	118,6±5,4	<0,05	124,5±6,1	>0,05	129,6±5,9	<0,10
АДФ	20,2±4,3	11,1±1,7	<0,05	18,1±2,1	<0,01	19,3±2,2	<0,002
АТФ/АДФ	6,6	10,7		6,88		6,71	

P1 — достоверность различий между данными контрольной группы и больных Ц до лечения, P2 — достоверность различий между данными до и после лечения, P3 — достоверность различий между данными до и после модифицированного лечения

При исследовании содержания адениловых нуклеотидов в плазме крови у больных Ц выявлено снижение содержания АТФ по сравнению с контрольной группой до 118,6±5,4 нМоль/л, при норме 133,4±5,3 нМоль/л. Снижение значений АДФ было еще более значимым (11,1±1,7 при норме 20,2±4,3 нМоль/л), что свидетельствовало не только о нарушении продукции АДФ, но и транспортных механизмов мембран клеток. В группах детей с Ц имело место повышение коэффициента отношения АТФ и АДФ (АТФ/АДФ): этот коэффициент составил 10,7 при норме 6,6 (табл. 2).

После проведения базисной терапии при Ц отмечена тенденция к повышению содержания в сыворотке крови АТФ ($P < 0,10$). Достоверное повышение этого показателя нами прослежено только после применения модифицированного комплексного лечения, но до контрольных цифр значения не доходила. Такая же закономерность нами прослежена и со стороны АДФ в сыворотке крови. Под действием модифицированного комплексного лечения коэффициент АТФ и АДФ снизился до нормальных цифр: этот коэффициент составил 6,7 при норме 6,6.

Исследование состояния гликолитических процессов в организме включало: определение молочной кислоты, пировиноградной кислоты в сыворотке крови, окислительно-восстановительного потенциала системы молочная-пировиноградная кислоты. Нами выявлены изменения соотношений аэробных и анаэробных процессов у пациентов с Ц. На активацию анаэробных процессов указывает некоторое накопле-

ние в крови продукта гликолиза — молочной кислоты до 10,9±0,9 мг% при норме 9,04±0,9 мг%. Содержание пировиноградной кислоты у детей было в 2 раза ниже контроля (соответственно 0,32±0,02 мг%, при норме 0,71±0,04 мг%). Имеет место повышение коэффициента отношения молочной и пировиноградной кислоты (ОМП): он составил 250,2 мВ при норме 238 мВ (табл. 3). Повышение показателей гликолитических процессов может свидетельствовать об активации анаэробного пути энергообразования как компенсаторная реакция на снижение окислительных процессов.

Как видно из таблицы, содержание молочной кислоты в сыворотке крови после проведения базисной терапии оставалось на исходном уровне. Достоверное повышение данного показателя прослежено после проведения модифицированного лечения. После проведения базисной терапии со стороны этих показателей отмечена положительная динамика, а после комплексной терапии констатировано достоверное улучшение со стороны ОВП.

В литературе имеются единичные работы, отражающие состояние энергетического обмена у пациентов с целиакией. Так, A. Lerner, N. Gruener и соавт. [21] предположено, что Ц может рассматриваться как причина вторичной карнитиновой недостаточности.

Исследованиями Francoise Briet и др. [16] установлено снижение активности 1 комплекса дыхательной цепи у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника на фоне недостаточности питания. Авторы предполагают, что митохондриаль-

Динамика содержания пировиноградной, молочной кислот и окислительно-восстановительного потенциала системы молочная-пировиноградная кислота

Таблица 3

Показатель Мг %	Контрольная группа	Ц					
		До лечения	P1	Базисная терапия	P2	Базисная тера- пия + экдистен	P3
Лактат	9,04±0,9	10,9±0,9	<0,10	9,56±3,1	>0,05	9,2±1,9	<0,10
Пируват	0,71±0,04	0,32±0,02	<0,001	0,53±0,03	<0,001	0,65±0,03	<0,001
ОВП	238	250		242		240	

P1 — достоверность различий между данным контрольной групп и пациентов с Ц до лечения, P2 — достоверность различий между данными Ц до и после базисного лечения, P3 — достоверность различий между данными Ц до и после модифицированного лечения

ная недостаточность I комплекса дыхательной цепи, установленная в мононуклеарах периферической крови является маркером недостаточности питания.

Описание случая атрофии слизистой тонкой кишки у пятимесячного младенца приводят Bonnemains С. и соавт. [13]. Диета без молока и глютена была не эффективной, но активность I, III и V комплексов дыхательной цепи была резко снижена, что свидетельствует о сопоставимости митохондриального истощения с энтеральной недостаточностью.

Примерно такие же результаты были получены при экспериментальных исследованиях Nieto N. и соавт. [23]. Цель проведенного ими исследования состояла в том, чтобы оценить влияние серьезного недоедания белка на антиокислительную систему защиты в тонкой и толстой кишке крыс. Результаты показали, что хроническая диарея и серьезное недоедание белка способствовали подавлению антиокислительной системы защиты как в тонкой, так и в толстой кишке, которая может играть важную роль в патогенезе данной патологии и поддержании порочного круга malabsorption-diarrhea-malnutrition в младенчестве.

Таким образом, у пациентов с Ц нарушены процессы энергообразования: снижен синтез АТФ и АДФ, увеличено их соотношение. Можно предположить, что хроническая энтеральная недостаточность у больных сопровождается выраженным нарушением энергообмена как на этапе окислительного фосфорилирования, так и на этапе переноса АДФ через мембрану клетки ионами водорода. Нарушение энергетического обмена неблагоприятно сказывается на всей синтетической деятельности организма, так как синтез любого вещества сопровождается затратой энергии [10]. С одной стороны, дефицит энергообразования ведет к нарушению всасывания в кишечнике основных пищевых ингредиентов, с другой стороны, нарушение всасывания приводит к отрицательным сдвигам в энергетическом обмене.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев В.Г. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения целиакии // Клинич. фармакология и терапия. — М.: 2004. — № 1. — С. 34–38.
2. Ахмедова И.М. Нарушение роста при хронических заболеваниях тонкой кишки у детей // Тезисы научно-практической конференции «Педиатрия Узбекистана: Реформирование и стратегия развития». — Ташкент, 2007. — С. 69.
3. Бельмер С.В. Целиакия // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 4, № 3. — С. 188–190.
4. Камилова А.Т. Модель медико-социальной реабилитации детей инвалидов в Узбекистане на примере больных с целиакией // Медицинский журнал Узбекистана. — 2006. — № 3. — С. 44–47.
5. Камилова А.Т. Энзимопатии тонкой кишки у детей (эпидемиология, дифференциальный диагноз, лечение): Автореф. дис... д-ра мед. наук. — Ташкент, 2001. — 37 с.
6. Камилова А.Т., Левицкая Ю.В., Дустмухамедова Д.Х., Бахтиярова Н.А., Чарышникова О.С. Коррекция нарушений окислительного фосфорилирования в модели хронической энтеральной недостаточности // Журнал теоретической и клинической медицины. — 2011. — № 4. — С. 60–62.
7. Парфенов А.И., Крумс Л.М. Современная концепция целиакии // Рус. мед. журнал. — М.: 2003. — Т. 5, № 2. — С. 24–30.
8. Рубин В.И., Ларский Э.Г., Орлова Л.С. Биохимические методы исследования в клинике / Под ред. Меньшикова В.В. — 1980. — С. 316.
9. Сухоруков В.С. Нарушение клеточного энергообмена у детей // Росс. Вест. Перинатологии и педиатрии. — 2002. — № 5. — С. 44–50.
10. Сухоруков В.С. Гетерогенность и клинко-морфологическая неоднородность митохондриальной патологии у детей: Автореф. дисс... докт. мед. наук. — М., 1998.
11. Сыров В.Н., Хушбатова З.А., Комарин А.С. и др. Экспериментально-клиническая оценка эффективности применения экдистена при лечении гепатита // Эксперим. и клинич. фармакол. — М.: 2004. — № 5. — С. 56–59.
12. Ташмухамедова М.А., Алматов К.Т., Хушбатова З.А., Сыров В.Н., Султанов М.Б. Влияние фитоэкдистериодов и стераноболов на активность и стабильность мембранно-связанных ферментов митохондрий печени при экспериментальном гепатите // Вопр. мед. химии. — 1986. — № 1. — С. 81–84.
13. Bonnemains C. et al. Mitochondrial cytopathy: an unusual infantile cause of total villous atrophy // Arch. Pediatr. — 2004. — Vol. 11 (2). — P. 118–121.
14. Catassi C., Fabiani E., Iacono G. et al. A prospective, double-blind, placebocontrolled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease // Am. J. Clin. Nutr. — 2007. — P. 160.
15. Ciacci C., Cirillo M., Cavallaro R. et al. Long-term follow-up of celiac adults on gluten-free diet: prevalence

- and correlates of intestinal damage // *Digestion*. — 2002. — P. 178–185.
16. *Francoise Briet, Clare Twomey, Khursheed N. Jeejeebhoy*. Effect of malnutrition and short-term refeeding on peripheral blood mononuclear cell mitochondrial complex I activity in humans // *American Society for Clinical Nutrition*. — 2003. — N 1, 2, 3.
 17. *Gibert A., Espadaler M., Angel-Canela M.* et al. Consumption of gluten-free products: should the threshold value for trace amounts of gluten be at 20, 100 or 200 p.p.m.? // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. — 2006. — N 18. — P. 1187–1195.
 18. *Jennifer May-Ling Tjon, Jeroen van Bergen, Frits Koning*. Celiac disease: how complicated can it get? // *Immunogenetics*. — 2010. — Vol. 62 (10). — P. 641–651.
 19. *Lee S.K., Lo W., Memeo L.* et al. Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet // *Gastrointest Endosc*. — 2003. — N 57. — P. 187–191.
 20. *Leffler D.A., Edwards-George J., Dennis M.* et al. Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease // *Dig. Dis. Sci*. — 2008. — N 53. — P. 1573–1581.
 21. *Lerner A. N., Gruener T. C.* *lancu* Serum carnitine concentrations in coeliac disease // *Gut*. — 1993. — N 34. — P. 933–935.
 22. *Midhagen G., Hallert C.* High rate of gastrointestinal symptoms in celiac patients living on a gluten-free diet: controlled study // *Am. J. Gastroenterol*. — 2003. — Vol. 98. — P. 2023–6.
 23. *Natalia Nieto et al.* Chronic Diarrhea Impairs Intestinal Antioxidant Defense System in Rats at Weaning // *Digestive Diseases and Sciences*. — 2000. — Vol. 45, N 10. — P. 2044–2050.
- THE CHARACTERISTIC OF ENERGY METABOLISM'S INFRINGEMENT AND POSSIBILITIES OF ITS CORRECTION IN CHILDREN SUFFERING FROM CELIAC DISEASE**
- Kamilova A. T., Dustmukhamedova D. Kh., Khushvaktova Z. A., Syrov V. N.*
- ◆ **Resume.** The results of study of energy metabolism's infringement and possibilities of its correction in children suffering from celiac disease are presented in the article. The study was conducted from January 2009 till December, 2012 in department of gastroenterology RSSM of Center of pediatrics. 45 children with CD at the age from 3 till 14 years have been surveyed. The carried out researches have shown at patients with CD processes of energy formation are broken: synthesis ATF and ADF is lowered, their ratio is increased, values of LTT and GTT are lowered in 4 times. Increment of a ratio laktat/piruvat is detected, that testifies to prevalence at children tissue hypoxia. Treatment of patients suffering from CD application of use phytoecdisteroid ecdisten reduces duration of kliniko-laboratory symptoms and improves values of energy metabolism.
- ◆ **Key words:** celiac disease; children; energy metabolism; treatment; phytoecdisteroid ecdisten.

◆ Информация об авторах

Камилова Алтиной Турсунбаевна — д. м. н., профессор, заведующая отделом гастроэнтерологии. Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии Минздрава Республики Узбекистан. 100179, г.Ташкент, ул. Чимбай, проезд Талант, 3. E-mail: okamilova@mail.ru

Дустмухамедова Динора Хамидовна — докторант отдела гастроэнтерологии. Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии Минздрава Республики Узбекистан. 100179, г. Ташкент, ул. Чимбай, проезд Талант, 3.

Хушбактова Зайнаб Абдурахмановна — д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории фармакологии и токсикологии. Институт химии растительных веществ имени академика С.Ю. Юнусова Академии наук Республики Узбекистан. 77, проспект Мирзо-Улугбека, Ташкент, 100170, Узбекистан.

Сыров Владимир Николаевич — д-р мед.наук, профессор, зав. лабораторией фармакологии и токсикологии. Институт химии растительных веществ имени академика С.Ю. Юнусова Академии Наук Республики Узбекистан. 77, проспект Мирзо-Улугбека, Ташкент, 100170, Узбекистан

Kamilova Altinoy Tursunbaevna — Dr Med Sci, Professor, Head, Dept. of Gastroenterology. The Republican Specialized Scientifically-Practical Medical Center of Pediatrics. 3, proezd Talant, Chimby Str, Tashkent, 100179, Uzbekistan. E-mail: okamilova@mail.ru.

Dustmuhamedova Dinora Hamidovna — Doctoral studies, Department of Gastroenterology. The Republican Specialized Scientifically-Practical Medical Center of Pediatrics. 3, proezd Talant, Chimby Str, Tashkent, 100179, Uzbekistan.

Khushvaktova Zaynab Abdurakhmanovna — Dr.Sci.Biol. Project Leader, Pharmacology and toxicology laboratory. Institute of chemistry of vegetative substances n. a. acad. J. Yunusov of academy of sciences of Republic Uzbekistan. 77, Mirso-Ulugbec Prosp., Tashkent, 100170, Uzbekistan.

Sirov Vladimir Nikolaevich — Dr Med Sci, Professor. Head, Pharmacology and toxicology laboratory. Institute of chemistry of vegetative substances n. a. acad. J. Yunusov of academy of sciences of Republic Uzbekistan. 77, Mirso-Ulugbec Prosp., Tashkent, 100170, Uzbekistan.