



Ферментативная активность слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией, соблюдающих аглютеновую диету

О. В. Ахмадуллина, Е. А. Сабельникова, Н. И. Белостоцкий, А. И. Парфенов, С. Г. Хомерики

Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

Цель исследования: определение активности кишечных карбогидраз (глюкоамилазы, мальтазы, сахаразы и лактазы) у больных целиакией, строго соблюдающих аглютеновую диету (АГД).

Дизайн: проспективное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 36 больных целиакией в возрасте от 18 до 74 лет, строго соблюдавших АГД. Проводилось исследование кишечных карбогидраз (глюкоамилазы, сахаразы, мальтазы, лактазы) в биоптатах слизистой по методу А. Далквиста в модификации П. Триндера.

Результаты. Лактазная недостаточность обнаружена у 83,3% больных, мальтазная — у 58,3%, сахаразная — у 55,6%, недостаточность глюкоамилазы — у 69,4% пациентов; дефицит всех исследованных ферментов выявлен в 41,7% случаев. При анализе гистологической структуры слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) установлено, что только у 19 из 36 (52,8%) обследованных в результате соблюдения АГД произошло полное восстановление слизистой оболочки. У 6 из 19 (31,6%) больных целиакией с нормальной структурой СОТК был недостаток всех исследуемых карбогидраз.

Заключение. Распространенность недостаточности ферментов, расщепляющих углеводы, у больных целиакией, которые соблюдают АГД, довольно высока, даже несмотря на полное восстановление структуры слизистой оболочки. Это состояние может приводить к длительной персистенции клинических симптомов, не связанных с нарушением диеты.

Ключевые слова: целиакия, аглютеновая диета, дисахаридазная недостаточность, лактазная недостаточность.



Enzyme Activity in the Small-Intestine Mucosa of Celiac Disease Patients on Gluten-Free Diet

O. V. Akhmadullina, E. A. Sabelnikova, N. I. Belostotsky, A. I. Parfenov, S. G. Khomeriki

Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow City Department of Health

Study Objective: To measure intestinal carbohydrase (glucoamylase, maltase, sucrase, and lactase) levels in celiac disease patients following a strict gluten-free diet (GFD).

Study Design: This was a prospective study.

Materials and Methods: Thirty-six patients with celiac disease, aged 18 to 74, were examined; all were strictly following GFD. Levels of intestinal carbohydrases (glucoamylase, sucrase, maltase, and lactase) were measured in mucosa biopsy samples using the Dahlqvist method with Trinder's modification.

Study Results: Deficiencies of lactase, maltase, sucrase, and glucoamylase were detected in 83.3%, 58.3%, 55.6%, and 69.4% of the patients, respectively; 41.7% of the patients were deficient in all of the enzymes under study. Histology of small-intestine mucosa showed that GFD had led to complete restoration of mucosal structure in only 19 of the 36 (52.8%) patients examined. Six of the 19 (31.6%) celiac disease patients with structurally normal small-intestine mucosa had low levels of all the carbohydrases studied.

Conclusion: Deficiency of the enzymes that break down carbohydrates is quite common among celiac disease patients who follow GFD, even in cases of complete mucosal restoration. Such deficits may lead to long-term persistence of clinical symptoms caused by factors other than dietary non-adherence.

Keywords: celiac disease, gluten-free diet, disaccharidase deficiency, lactase deficiency.

Нарушения пищеварения и всасывания многие годы привлекают внимание клиницистов и исследователей по всему миру вследствие своей клинической, социальной и экономической значимости. В последние десятилетия внушительные успехи в этой области достигнуты в направлении диагностики и лечения целиакии. Выявление основного этиологического фактора заболевания позволило больным данной категории достигать длительной клинической ремиссии и тем самым значительно улучшить качество жизни путем полного исключения из своего рациона белка злаковых — глютена. Известно, что тщательное соблюдение

аглютеновой диеты (АГД) гарантирует не только клиническую, но и морфологическую ремиссию целиакии в виде полного структурного восстановления слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК).

Однако в длительном динамическом наблюдении за больными целиакией выявлена некоторая часть пациентов, которых даже при строгом следовании АГД продолжают беспокоить такие клинические симптомы, как вздутие живота, метеоризм и неустойчивый стул [6]. Долговременному сохранению симптомов может способствовать медленное восстановление СОТК у больных целиакией, в среднем

Ахмадуллина Ольга Валентиновна — младший научный сотрудник отделения невоспалительной патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: olgaakh@inbox.ru

Белостоцкий Николай Игоревич — д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории доклинических методов исследования ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: belostotsky-pathophysiol2013@yandex.ru

Парфенов Асфольд Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: asfold@mail.ru

Сабельникова Елена Анатольевна — д. м. н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: e.sabelnikova@mknc.ru

Хомерики Сергей Германович — д. м. н., профессор, заведующий научной патолого-анатомической лабораторией ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: s.khomeriki@mknc.ru

превышающее 8 лет (медиана — 8,1 года, показатели — от 2,3 до 22,3 года) [10]. Помимо этого, наличие данных симптомов можно связать с нарушением мембранного пищеварения вследствие угнетения карбогидразной активности СОТК. Имеются исследования, свидетельствующие о наличии лактазной недостаточности при целиакии [1, 2, 5]. Сведений о характере изменения активности других карбогидраз (мальтазы, сахаразы и глюкоамилазы) крайне мало. По нашим данным, она снижается у 87,5% больных с впервые выявленным заболеванием [4]. Кроме того, часть исследователей полагают, что у лиц с целиакией, соблюдающих АГД, могут наблюдаться симптомы синдрома раздраженного кишечника (СРК) [11, 18].

Таким образом, у части больных целиакией, соблюдающих АГД, имеются клинические симптомы, подобные СРК, которые могут быть связаны с наличием у них сниженной ферментативной активности кишечных карбогидраз.

Целью настоящей работы явилась оценка активности кишечных карбогидраз (глюкоамилазы, мальтазы, сахаразы и лактазы) у больных целиакией, строго соблюдающих АГД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении невоспалительной патологии кишечника Московского клинического научно-практического центра Департамента здравоохранения г. Москвы обследовали 36 больных целиакией (25 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 18 до 74 лет. Средний возраст пациентов составил $42,0 \pm 17,5$ года (у мужчин — $35,8 \pm 19,1$, у женщин — $44,7 \pm 17,6$). Всем обследованным ранее был установлен диагноз целиакии, в связи с чем они строго соблюдали АГД от 6 месяцев до 35 лет (в среднем $10,6 \pm 9,0$ года). В зависимости от длительности АГД больные распределились следующим образом: до 1 года — трое больных (8,3%); от 1 года до 5 лет — 13 (36,1%); от 6 до 10 лет — 11 (30,6%) и более 10 лет — 9 (25,0%).

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц (8 мужчин и 12 женщин, средний возраст — $37,4 \pm 13,6$ года).

Больных обследовали в соответствии со стандартами диагностики целиакии. Уровни антител иммуноглобулинов А и G к тканевой трансглутаминазе и глиадину определяли с помощью иммуноферментного метода и коммерческих наборов (Orgentec Diagnostics GmbH, Германия). Диагноз целиакии был подтвержден с помощью гистологического исследования биопсийного материала СОТК, полученного из дистального отдела двенадцатиперстной кишки при проведении эзофагогастродуоденоскопии. Оценку гистологических препаратов осуществляли согласно международной классификации по М. Маршу [15]. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином.

Активность карбогидраз, расщепляющих лактозу, крахмал и солод, определяли в биоптатах, полученных из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки, по методу А. Далквиста [9] в модификации П. Триндера. Исследование проводилось в два этапа, на первом из которых осуществлялся гидролиз субстрата с выделением глюкозы. Уровень высвободившейся глюкозы оценивали по методу П. Триндера с помощью спектрофотометра [22]. Об активности дисахаридаз судили по интенсивности окраски, которую измеряли на спектрофотометре с длиной волны 495 нм. Активность ферментов выражалась в нанограммах высвобожденной глюкозы на один миллиграмм ткани в минуту (нг глюкозы/мг ткани × мин).

Статистическую обработку данных проводили при помощи компьютерной программы Statistica 6.0 с определением среднего значения и стандартного отклонения, коэффициентов Стьюдента и Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе жалоб у 25,0% больных целиакией, соблюдавших АГД, выявлен нормальный стул. У 63,9% пациентов наблюдались неустойчивый стул или диарея, при этом у большинства больных они сопровождались вздутием и урчанием в животе (*табл. 1*).

По результатам изучения активности кишечных карбогидраз у лиц контрольной группы активность глюкоамилазы колебалась в пределах от 320 до 1000 и в среднем равнялась $598,8 \pm 184,2$ нг глюкозы/мг ткани × мин. У больных целиакией она составляла от 3 до 802, в среднем $239,0 \pm 218,2$ нг глюкозы/мг ткани × мин, что было достоверно ниже ($p < 0,05$). Ферментативная активность мальтазы у больных целиакией, соблюдавших АГД, — от 50 до 2530, в среднем $673,0 \pm 670,0$ нг глюкозы/мг ткани × мин — достоверно уступала показателю у лиц контрольной группы: от 100 до 1571, в среднем $852,4 \pm 248,5$ нг глюкозы/мг ткани × мин ($p < 0,05$). Активность сахаразы в контрольной группе составляла от 91 до 348, в среднем $176,2 \pm 77,1$ нг глюкозы/мг ткани × мин, тогда как у больных целиакией она была достоверно ниже: от 8 до 276, в среднем $73,9 \pm 62,5$ нг глюкозы/мг ткани × мин ($p < 0,05$). Уровень активности лактазы у лиц контрольной группы находился в пределах от 17 до 81,2 и в среднем составил $57,6 \pm 27,7$ нг глюкозы/мг ткани × мин, а у больных целиакией — от 0 до 126, в среднем $20,0 \pm 25,1$ нг глюкозы/мг ткани × мин, различия также имели статистическую значимость ($p < 0,05$).

Таким образом, у больных целиакией, несмотря на соблюдение АГД, средние значения активности всех исследуемых кишечных ферментов были достоверно ниже нормы.

На основании полученных данных у 83,3% больных установлена лактазная недостаточность, у 58,3% — мальтазная, у 55,6% — сахаразная, а у 69,4% — недостаточность глюкоамилазы. Дефицит всех исследованных

Таблица 1

Клинические симптомы у больных целиакией, строго соблюдавших аглютеновую диету (n = 36)

Симптомы	Количество больных	
	абс.	%
Запоры	4	11,1
Диарея	8	22,2
Неустойчивый стул	15	41,7
Неприятные ощущения в области живота:		
• боли	7	19,4
• вздутие	24	66,7
• урчание	23	63,9
Диарея/неустойчивый стул с повышенным газообразованием	18	78,3*
Слабость	9	25,0

* Проценты рассчитаны от числа больных с диареей и неустойчивым стулом (n = 23).

ферментов выявлен у 41,7% пациентов, строго соблюдавших АГД (табл. 2).

При анализе гистологической структуры СОТК обнаружено, что только у 19 больных в результате соблюдения АГД произошло полное восстановление слизистой оболочки. Остальные пациенты имели атрофию ворсин СОТК различной степени. В соответствии с классификацией по М. Маршу все обследованные больные распределились следующим образом: 19 (52,8%) человек имели нормальную структуру СОТК; у 4 (11,1%) была атрофия, соответствовавшая Marsh II; у 7 (19,4%) — Marsh IIIA и у 6 (16,7%) — Marsh IIIB.

Для более полного понимания механизмов персистенции клинических симптомов у больных целиакией, соблюдающих АГД, представлял интерес анализ группы пациентов с полностью восстановленной СОТК (n = 19).

При изучении клинических симптомов в этой группе получены следующие результаты: 7 (36,8%) больных отмечали неустойчивый стул в виде периодического (1–2 раза в неделю) появления кашицеобразного стула; 3 (15,8%) беспокоили запоры; 17 (89,5%) жаловались на вздутие живота; 12 (63,2%) — на урчание в животе.

Анализ активности кишечных ферментов показал, что в данной группе также наблюдался дефицит кишечных карбогидраз (табл. 3).

Как видно из представленной таблицы, около половины обследованных больных целиакией с нормальной структурой СОТК имели дефицит того или иного кишечного фермента, а у 31,6% обнаружен недостаток всех исследуемых карбогидраз. Активность всех изучаемых ферментов

соответствовала норме лишь у 2 больных, строго соблюдавших АГД на протяжении 9 и 10 лет и имевших нормальное гистологическое строение СОТК.

Таким образом, установлено, что длительное соблюдение АГД не всегда приводит к полному исчезновению клинических симптомов даже у больных целиакией, имеющих нормальную структуру СОТК. Можно предположить, что появление клинических симптомов у лиц, имеющих морфологическую ремиссию заболевания, связано с дефицитом тех или иных кишечных ферментов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование позволило подтвердить тот факт, что у больных целиакией, строго соблюдающих АГД, постепенно происходит восстановление структуры СОТК. Однако нормализация гистологической картины не всегда приводит к клиническому выздоровлению. У таких пациентов часто наблюдаются вздутие живота, урчание в животе и неустойчивый стул. Часть исследователей полагают, что эти симптомы связаны с возникновением у больных целиакией СРК-подобного синдрома [14, 18, 20, 23, 24]. По имеющимся данным, частота выявления симптомов СРК при целиакии может достигать 38% [19], эти симптомы значительно снижают качество жизни больных. Такое утверждение не совсем корректно, так как по определению диагноз функционального заболевания кишечника не может быть установлен при наличии у пациента органических изменений в кишке. Тем не менее имеются работы, указывающие на выявление СРК-подобных симптомов даже у лиц с воспалительными заболеваниями кишечника. По некоторым наблюдениям, 33–46% больных язвенным колитом и 42–60% пациентов с болезнью Крона имеют симптомы СРК в период ремиссии заболевания [7, 12, 13, 16, 21].

По нашим данным, наличие клинических симптомов, сходных с проявлениями СРК, может объясняться нарушением гидролиза углеводов, признаки которого мы обнаружили у большинства больных целиакией, соблюдавших АГД. Подобные результаты получены при обследовании детей с целиакией и атрофией СОТК I–II степени по М. Маршу, у которых выявлено выраженное снижение активности мальтазы, сахаразы и лактазы [8]. Имеются и другие свидетельства сохранения клинических симптомов у больных целиакией, несмотря на соблюдение АГД. Например, по данным J. G. O'Grady и соавт. [17], строгое соблюдение АГД у пациентов с целиакией приводит к повышению активности сахаразы, при этом, однако, активность лактазы у них остается низкой, что свидетельствует о ее дефиците.

Недостаточность карбогидраз у больных целиакией может быть связана с повреждением ультраструктуры апикальной мембраны энтероцитов и гликокаликса, а также с нарушением примембранной (мукозной) симбиотной микрофлоры. Большое количество неуглеводных короткоцепочечных углеводов создает условия для избыточного роста бактерий в тонкой кишке, вторичного повреждения СОТК и еще большего нарушения мембранного пищеварения. Клинически этот тип нарушения пищеварения может проявляться непереносимостью тех или иных пищевых продуктов, а также симптомами, сходными с СРК [3].

Таким образом, для оценки клинической ремиссии у больных целиакией, строго соблюдающих АГД, безусловно важно определять не только степень восстановления структуры СОТК, но и активность кишечных ферментов.

Таблица 2

Частота снижения активности кишечных карбогидраз у больных целиакией, соблюдавших аглютеновую диету (n = 36)

Кишечные карбогидразы	Частота снижения активности ферментов	
	абс.	%
Глюкоамилаза	25	69,4
Мальтаза	21	58,3
Сахараза	20	55,6
Лактаза	30	83,3
Все ферменты	15	41,7

Таблица 3

Частота снижения активности кишечных карбогидраз у больных целиакией, соблюдавших аглютеновую диету, с нормальным строением слизистой оболочки тонкой кишки (n = 19)


Кишечные карбогидразы	Частота снижения активности ферментов	
	абс.	%
Глюкоамилаза	12	63,2
Мальтаза	8	42,1
Сахараза	9	47,4
Лактаза	15	78,9
Все ферменты	6	31,6

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит кишечных карбогидраз может быть одной из причин длительного персистирования кишечных симптомов у больных целиакией, строго соблюдающих аглютеновую диету (АГД). Это подтверждается тем, что среди обследованных нами пациентов с целиакией, тщательно соблюдавших АГД и имевших нормальное гистологическое

строение слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК), 78,9% имели лактазную недостаточность, 63,2% — дефицит глюкоамилазы, 47,4% — сахаразы и 42,1% — мальтазы. На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что полное восстановление структуры СОТК не всегда может служить маркером клинической ремиссии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боровик Т. Э., Рославцева Е. А., Яцыг Г. В., Скворцова В. А. и др. Национальная стратегия вскармливания детей первого года жизни. Лечебное питание при непереносимости углеводов и целиакии // *Практика педиатра*. 2009. № 2. С. 10–16.
2. Крумс Л. М., Сабельникова Е. А. Хронические болезни тонкой кишки. М., 2014. 95 с.
3. Парфенов А. И. Синдром нарушенной ассимиляции пищевых веществ // *Рус. мед. журн.* 2012. № 5. С. 194–201.
4. Парфенов А. И., Ахмадуллина О. В., Сабельникова Е. А., Белостоцкий Н. И. и др. Активность карбогидраз как маркер восстановления слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией // *Терапевт. арх.* 2015. № 87 (2). С. 24–29.
5. Полева Н. И., Парфенов А. И., Екисенина Н. И., Никольская Г. В. Переваривание и всасывание лактозы в тощей кишке человека, изученное с помощью метода регионарной перфузии // *Клин. медицина*. 1993. № 1. С. 40–43.
6. Сабельникова Е. А., Крумс Л. М., Парфенов А. И., Воробьева Н. Н. и др. Особенности реабилитации больных глютенчувствительной целиакией // *Терапевт. арх.* 2013. № 85 (1). С. 42–47.
7. Ansari R., Attari F., Razjouyan H., Etemadi A. et al. Ulcerative colitis and irritable bowel syndrome: relationships with quality of life // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. Vol. 20. N 1. P. 46–50.
8. Arthur A. B. Intestinal disaccharidase deficiency in children with coeliac disease // *Arch. Dis. Child.* 1966. Vol. 41. N 219. P. 519–524.
9. Dahlqvist A. Specificity of the human intestinal disaccharidases and implications for hereditary disaccharide intolerance // *J. Clin. Invest.* 1962. Vol. 41. N 3. P. 463–470.
10. Hære P., Høie O., Schulz T., Schönhardt I. et al. Long-term mucosal recovery and healing in celiac disease is the rule — not the exception // *Scand. J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 51. N 12. P. 1439–1446.
11. Häuser W., Musial F., Caspary W. F., Stein J. et al. Predictors of irritable bowel-type symptoms and healthcare-seeking behavior among adults with celiac disease // *Psychosom. Med.* 2007. Vol. 69. N 4. P. 370–376.
12. Isgar B., Harman M., Kaye M. D., Whorwell P. J. Symptoms of irritable bowel syndrome in ulcerative colitis in remission // *Gut.* 1983. Vol. 24. N 3. P. 190–192.
13. Keohane J., O'Mahony C., O'Mahony L., O'Mahony S. 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. N 8. P. 1788–1794.
14. Locke G. R. 3rd, Murray J. A., Zinsmeister A. R., Melton L. J. 3rd et al. Celiac disease serology in irritable bowel syndrome and dyspepsia: a population-based case-control study // *Mayo Clin. Proc.* 2004. Vol. 79. N 4. P. 476–482.
15. 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. N 1. P. 330–354.
16. Minderhoud I. M., Oldenburg B., Wismeijer J. A., van Berge Henegouwen G. P. 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. N 3. P. 469–474.
17. O'Grady J. G., Stevens F. M., Keane R., Cryan E. M. et al. Intestinal lactase, sucrase, and alkaline phosphatase in 373 patients with coeliac disease // *J. Clin. Pathol.* 1984. Vol. 37. N 3. P. 298–301.
18. O'Leary C., Wieneke P., Buckley S., O'Regan P. et al. Celiac disease and irritable bowel-type symptoms // *Am. J. Gastroenterol.* 2002. Vol. 97. N 6. P. 1463–1467.
19. 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. N 4. P. 359–365.
20. Shahbazkhani B., Forootan M., Merat S., Akbari M. R. et al. Coeliac disease presenting with symptoms of irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 18. N 2. P. 231–235.
21. Simrén M., Axelsson J., Gillberg R., Abrahamsson H. et al. Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: the impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors // *Am. J. Gastroenterol.* 2002. Vol. 97. N 2. P. 389–396.
22. Trinder P. Depermination of glucosa in blood using glucosa oxidase with an alternative oxygen reception // *J. Ann. Clin. Biochem.* 1969. N 6. P. 24–25.
23. Turco R., Boccia G., Miele E., Giannetti E. et al. The association of coeliac disease in childhood with functional gastrointestinal disorders: a prospective study in patients fulfilling Rome III criteria // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 34. N 7. P. 783–789.
24. Usai P., Manca R., Cuomo R., Lai M. A. 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. N 9. P. 824–828. 

Библиографическая ссылка:

Ахмадуллина О. В., Сабельникова Е. А., Белостоцкий Н. И., Парфенов А. И. и др. Ферментативная активность слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией, соблюдающих аглютеновую диету // *Доктор.Ру*. 2017. № 2 (131). С. 22–25.