

УДК 616.34 : 616-053.4/5

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ ОРНИТИНДЕКАРБОКСИЛАЗЫ СЛЮНЫ ПРИ ЦЕЛИАКИИ У ДЕТЕЙ

И.Д. Успенская, Е.И. Шабунина, О.А. Глушкова, М.В. Ерзутова, Л.В. Коркоташвили, С.А. Колесов, О.С. Усанова, А.В. Спиридонова, ФГУ «Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации»

Успенская Ирина Дмитриевна – раб. тел.: (831) 436-01-13, e-mail: iusp@mail.ru

У детей, больных целиакией, разработан новый неинвазивный метод оценки степени тяжести заболевания по определению активности фермента орнитиндекарбоксилазы в слюне. Метод высокоинформативен, поскольку отражает процессы регенерации и созревания слизистой оболочки кишечника.

Ключевые слова: целиакия, тяжесть заболевания, орнитиндекарбоксилаза.

New non-invasive method of the assessment of the degree of gravity of children celiac disease on the basis of estimation activity of ornithinedecarboxylase ferment in saliva has been worked out. The method is highly informative as it reflects the processes of regeneration and maturation of intestinal mucous coat.

Key words: celiac disease, gravity of disease, ornithinedecarboxylase.

Неинфекционная патология желудочно-кишечного тракта с синдромом нарушенного кишечного всасывания – важная медицинская и социальная проблема современности, приобретающая заметную остроту в педиатрической практике, что обусловлено значительной распространенностью этих заболеваний в детском возрасте, часто прогрессирующим течением с тяжелыми последствиями и осложнениями.

Особый интерес специалистов в последние годы привлечен к целиакии (синоним – глютенной энтеропатии) – хроническому аутоиммунному заболеванию, которое возникает у генетически предрасположенных людей с HLA DQ-2 или DQ-8 аллелями и характеризуется развитием гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки и связанного с ней синдрома мальабсорбции на фоне стойкой непереносимости

белков некоторых злаковых культур [1, 2]. К таковым прежде всего относят богатые аминокислотами глутамином и пролином глиадин пшеницы, секалин ржи, гордеин ячменя [3], которые нередко обозначают объединенным термином «глютен».

Чрезвычайное разнообразие клинической симптоматики глютенковой энтеропатии от выраженных кишечных и внекишечных проявлений до их полного отсутствия делает в последнем случае своевременную диагностику заболевания затруднительной [4, 5, 6].

Течение целиакии характеризуется чередованием периодов обострения и ремиссии заболевания, которые могут протекать с вовлечением новых органов и систем, особенно при поздней диагностике и отсутствии адекватного лечения.

Наряду со своевременностью дифференциально-диагностического процесса и установления периода болезни, выбор тактики ведения пациента во многом зависит от тяжести ее течения [7]. Это предъявляет особые требования к скорости и точности оценки тяжести целиакии.

В настоящее время оценку степени тяжести целиакии чаще всего проводят следующими методами: по степени тяжести синдрома мальабсорбции (при этом учитывают наличие, выраженность местных кишечных проявлений – частоту диареи, выраженность метеоризма, болей в животе, а также общих симптомов: в виде признаков интоксикации и метаболических нарушений, подтвержденных отклонениями в обмене белков, липидов, углеводов, минералов, витаминов); посредством исследования степени повреждения слизистой оболочки по биоптатам тонкой кишки [4]; путем определения серологических маркеров целиакии [8]. Указанные методы являются инвазивными, требуют больших временных затрат, дорогостоящего оборудования, реагентов, специально обученного персонала. Поэтому чрезвычайно актуальна разработка альтернативных, неинвазивных, быстро выполнимых методов оценки тяжести целиакии, позволяющих с первых дней госпитализации назначить адекватную терапию, а следовательно, избежать возможных осложнений заболевания и сократить количество койко-дней.

Цель исследования: установить диагностическую значимость определения активности фермента орнитиндекарбоксилазы (ОДК) в слюне в оценке степени тяжести целиакии у детей.

В основу метода положены данные о важной роли орнитиндекарбоксилазы в процессах правильного морфологического созревания слизистой кишечника и регенерации после повреждения [9].

Материалы и методы

В исследование были включены 53 ребенка с целиакией в возрасте от 1,5 до 16 лет с различной степенью тяжести заболевания (20 – легкой, 14 – средней и 19 – тяжелой). Контрольную группу составили 20 детей того же возраста.

При обследовании больных придерживались рекомендаций «Рабочего протокола диагностики и лечения целиакии у

детей» [1] с применением морфологических, в том числе морфометрических методов исследования слизистой оболочки тонкой кишки.

Активность орнитиндекарбоксилазы слюны определяли методом В.А. Храмова [10]. Слюну собирали у детей утром, натощак, до чистки зубов (во избежание повреждения десен и попадания в пробу крови) путем сплевывания в центрифужную пробирку, в количестве 3-5 мл. Полученную слюну центрифугировали в течение 10 минут при 3000 оборотах/мин. Супернатант удаляли, но не полностью, оставив над осадком слой жидкости толщиной 2 мм. Затем с помощью стеклянной палочки осадок тщательно ресуспендировали и в нем определяли активность ОДК.

Обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере методами описательной статистики с использованием стандартных программ Excel и Statistica 6.0.

Результаты исследования и обсуждение

Выявлено, что при глютенковой энтеропатии уровень ОДК слюны снижается относительно нормы ($0,0558 \pm 0,0057$ нкат/мл) в 2-16 раз ($p=0,000$) и коррелирует со степенью тяжести заболевания (таблица 1).

ТАБЛИЦА 1

Активность орнитиндекарбоксилазы слюны при различной степени тяжести целиакии у детей

ОДК нкат/мл	Степень тяжести целиакии			P		
	Легкая 1	Средняя 2	Тяжелая 3	1-2	1-3	2-3
n	20	14	19			
M±m	0,0255±0,0015*	0,0108±0,0005*	0,0034±0,0005*	<0,001	<0,001	<0,001
Пределы колебаний	0,0146-0,0410	0,0081-0,0145	0,00010-0,0080			

*Примечание: n – число обследованных детей. M±m – средняя арифметическая ± ошибка средней; P – достоверность различий показателей между группами больных; * - p<0,001 – уровень значимости различий по сравнению со здоровыми детьми.*

Установлены достоверные различия активности фермента между группами пациентов легкой и средней степени тяжести ($p=0,000$), легкой и тяжелой ($p=0,000$), средней и тяжелой ($p=0,000$). При этом значения параметра от 0,0146 до 0,0410 нкат/мл характерны для детей с легкой степенью тяжести болезни, от 0,0081 до 0,0145 нкат/мл – со средней и от 0,00010 до 0,0080 – с тяжелой, что доказывает высокую диагностическую возможность исследования ОДК слюны в оценке тяжести целиакии.

В качестве иллюстрации практического применения разработанного метода приводим клинические примеры.

Клинический пример № 1. Максим Ф., 1 год 7 мес.

Болен с 1 года 2 месяцев, когда впервые появился жидкий, кашицеобразный непереваженный стул, периодически жирный, боли и урчание в животе, постепенно снизился аппетит вплоть до анорексии, появилась слабость, вялость, перестал прибывать в массу, утратил навык ходьбы. Глютен с продуктами получал с 8 месяцев. С подозрением на кишечную

инфекцию неоднократно госпитализировался в стационар по месту жительства. Проводимая терапия не давала стабильного результата, бактериологические анализы были отрицательные. Переведен для уточнения диагноза в стационар ФГУ «Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии».

При поступлении: состояние тяжелое. Лежит, стонет, очень вялый, адинамичный, сонливый. Выражены признаки длительной интоксикации, хронического расстройства питания по типу гипотрофии III степени, дефицит массы – 32%, безбелковые отеки на стопах, голених. Подкожно-жировой слой почти отсутствует. Кожа бледная, сухая, с сероватым оттенком. Признаки рахита. Дистрофия зубов, ногтей, ломкость и тусклость волос. Тоны сердца учащены. В легких без патологии. Живот резко увеличен в объеме, вздут; при пальпации ребенок беспокоится. Печень выступает на 2,5 см из-под реберной дуги. Селезенка не увеличена. Стул – 6 раз, обильный, водянистый с неперева-ренными комочками. Диагноз: Целиакия, типичная форма, период обострения, тяжелой степени тяжести.

Диагноз поставлен на основе клинико-анамнестических и параклинических данных: уровень антиглиадиновых антител более 1:3000 (высокая степень), анализ морфологического исследования биоптата нисходящего отдела слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (диффузный дуоденит с атрофией ворсинок, высота ворсинок 40 мкм, глубина крипт 380 мкм, межэпителиальных лимфоцитов – 52%, клеточная плотность инфильтрата стромы 12 400 клеток на мм²). Определение уровня активности ОДК слюны показало 0,0080 нкат/мл, что подтвердило установленный диагноз.

Клинический пример № 2. Евгения Ж., 15 лет.

В 2 года 3 мес. больная перенесла кишечную инфекцию неуточненной этиологии. С этого периода впервые выявлена упорная анемия; непостоянно, периодически стал появляться неустойчивый кашицеобразный «жирный» стул, стала плохо прибывать в массу тела. Многократно обследовалась по месту жительства с диагнозами: дисбактериоз кишечника, дискинезия желчевыводящих путей, хронический энтероколит, отставание в физическом и половом развитии. С 12 лет усилились жалобы на слабость, утомляемость, сонливость, головные боли. Проводимое лечение ферментными препаратами, биопрепаратами, витаминами эффекта не давало. Для уточнения диагноза в возрасте 15 лет направлена в институт детской гастроэнтерологии г. Нижнего Новгорода.

При поступлении состояние тяжелое, обусловлено хронической интоксикацией, трофическими нарушениями, резким отставанием в физическом и половом развитии. Масса тела 25 кг 800 г, рост 141 см, физическое развитие соответствует 8 годам. Девочка раздражительна, плаксива, негативна к осмотру, жалуется на выраженную слабость. Подкожно-жировой слой резко снижен, практически отсутствует на верхних и нижних конечностях, области грудной клетки. Выражены признаки полигиповитаминоза. Кожа бледная с сероватым оттенком, волосы ломкие, дистрофические изменения эмали зубов, ногтей. Со стороны легких и

сердца данные без особенностей. Живот умеренно увеличен в объеме, гипотоничен, зон пальпаторной болезненности не выявлено, расширены петли кишечника. Стул обильный, зловонный, «жирный», серого цвета, 1-2 раза в сутки. Диагноз: Целиакия, атипичная форма, период обострения, тяжелой степени тяжести.

Диагноз поставлен на основании клинико-анамнестических данных и параклинических методов обследования, в том числе определения уровня антител к глиадину 1:3200 (высокая степень), анализа результата морфологического исследования биоптатов нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки (дистальный дуоденит с атрофией ворсинок, высота ворсинок 56 мкм, глубина крипт 364 мкм, межэпителиальных лимфоцитов – 56%, клеточная плотность инфильтрата стромы 11 218 клеток на мм²). У больной определен уровень ОДК слюны, который составил 0,0010 нкат/мл, что подтвердило установленный диагноз.

Клинический пример № 3. Максим Р., 16 лет.

Болен с 7 месяцев, когда на фоне введения глютеносодержащих продуктов (манной каши) снизился аппетит, появился неустойчивый, обильный неперева-ренный с примесью жира стул, периодически жидкий, мальчик стал терять в массе. Неоднократно лечился по месту жительства с диагнозом: кишечная инфекция неуточненной этиологии, лечение – без эффекта. В возрасте 1 года 7 месяцев впервые при комплексном обследовании в Нижегородском НИИ детской гастроэнтерологии верифицирован диагноз целиакии. С этого времени находится в институте под динамическим наблюдением. В домашних условиях рекомендованную аглютеновую диету нарушает. При поступлении: состояние средней степени тяжести, умеренные признаки интоксикации, изменения трофического статуса – физическое развитие ниже среднего, дисгармоничное за счет дефицита массы тела. Мальчик быстро утомляется, жалуется на умеренную слабость. Подкожно-жировой слой равномерно нерезко снижен. Кожа бледная, чистая. Дистрофические изменения зубов, ногтей. Со стороны сердца и легких без особенностей. Живот несколько увеличен в объеме, в большей степени увеличивается к вечеру, болезненный в околопупочной области. Отмечено урчание по ходу кишечника. Печень и селезенка не увеличены. Стул периодически кашицеобразный 2-3 раза в день.

Диагноз: Целиакия, типичная форма, период обострения, средней степени тяжести.

Диагноз уточнен на основании комплексного обследования, в том числе определения уровня антиглиадиновых антител 1:1479 (умеренная степень). При морфологическом исследовании выявлен дистальный дуоденит с субатрофией ворсинок (высота ворсинок 270 мкм, глубина крипт 294 мкм, межэпителиальных лимфоцитов 44%, клеточная плотность инфильтрата стромы 11 028 клеток на мм²). Уровень активности ОДК слюны составил 0,0084 нкат/мл, что подтвердило установленный диагноз.

Таким образом, предлагаемый способ определения степени тяжести целиакии у детей отличается высокой чувствительностью, точностью, простотой исполнения, не требует для применения сложного, дорогостоящего оборудования и защищен патентом № 2333495 на изобретение «Способ определения степени тяжести целиакии у детей» от 10 сентября 2008 года. Метод нетравматичен, неинвазивен, что важно в педиатрической практике. Использование его в совокупности с клинико-лабораторно-инструментальными методами исследований при целиакии позволяет врачу в краткие сроки определять степень тяжести заболевания, что дает возможность раннего назначения дифференцированных лечебных комплексов, отличающихся объемом, длительностью, необходимостью проведения дезинтоксикационной, обменной и заместительной терапии с максимальной коррекцией при тяжелой степени. Разработанный метод определения тяжести целиакии приобретает особую ценность при затруднениях проведения энтеробиопсии и интерпретации морфологических и серологических данных.



ЛИТЕРАТУРА

1. Бельмер С.В., Мухина Ю.Г., Гасилина Т.В. и др. Проект рабочего протокола диагностики и лечения целиакии у детей (вариант 4). Вопросы детской диетологии, 2004. № 1. С. 92-99.
2. Целиакия – современное состояние проблемы. Сокращенный перевод. Заключение группы экспертов США 2004; www.mttechnica.ru/gr_3_id_2754.html.
3. Sturges R.P. Cereal chemistry, molecular biology and toxicity in coeliac disease. Gut 1991. 9. P. 1055-1060.
4. Мухина Ю.Г., Кургашова Е.К., Корнева Т.И. и др. Нарушения пищеварения и всасывания // Детская гастроэнтерология (избранные главы): монография / Под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. Москва. 2002. С. 424-488.
5. Успенская И.Д. Клинико-патогенетическое значение нарушений системы защиты организма при болезнях с синдромом мальабсорбции у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Н.Новгород, 2007. 58 с.
6. Парфенов А.И., Сабельникова Е.А., Крумсл.М. и др. Глютенчувствительная целиакия и профилактика аутоиммунных и онкологических заболеваний. Тер. Архив, 2007. 2. С. 5-11.
7. Ревнова М.О. Целиакия у детей: клинические проявления, диагностика, эффективность безглютеновой диеты. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Спб., 2005. 39 с.
8. Эмануэль В.Л., Вохмянина Н.В., Ревнова М.О. и др. Лабораторная диагностика целиакии: методические рекомендации. Спб. 2004. 28 с.
9. Luk G.D., Baylin S.B. Ornithine decarboxylase in intestinal mucuration, recovery and adaptation. 30-th Falk symp., Titisee – 24-26 May – 1981. P. 79-80.
10. Храмов В.А. Простой метод определения активности орнитиндекарбоксилазы в смешанной слюне человека. Клиническая лабораторная диагностика. 1997. 4. С. 14-15.