

## ГЕПАТОЛОГИЯ, ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

УДК:616.34-008.337-021.3-031.11:615.355-053.2-074/78

### ПОВЫШЕНИЕ АМИНОТРАНСФЕРАЗ У ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ В ОСТРОЙ ФАЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

Абдуллаева Д.А. <sup>1</sup>, Камилова А.Т. <sup>1</sup>, Азимова Н.Д. <sup>1</sup>, Умарназарова З.Е. <sup>1</sup>, Геллер С.И. <sup>1</sup>, Усманова К.Ш. <sup>1</sup>, Дустмухамедова Д.Х. <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии МЗ РУз

#### XULOSA

**Tadqiqotning maqsadi:** seliakiyali (S) bolalarda kasallikning o'tkir davrida aminotransferazlarning oshib ketish xolatining uchrash tezligi va uning klinik-laborator bog'liqligini aniqlash.

**Tadqiqot materiallari va usullari:** Tadqiqotga 1 yoshdan 16 yoshgacha bo'lgan 104 “S” kasalligi bo'lgan bolalar kiritilgan, ularning orasida 43 (41,3%) o'g'il va 61 (58,7%) qiz bo'lgan. “Seliakiya” tashhisi ESPGHAN klinik, serologik va morfologik mezonlariga muvofiq qo'yilgan. Jigar transaminazlarining (ALT va AST) darajasi biokimyoviy usul bilan aniqlangan. Bemorlar 2 guruhga bo'lindi, 1-guruhda 36 (34,2%) S bemorlari bo'lib, bunda 6 (16,6%) da ALTning alohida ko'tarilishi, 15 (41,6%) da ASTning alohida ko'tarilishi, 15 (41,6%) bemorda ALT va ASTning bir vaqtning o'zida ko'tarilishi kuzatildi. 2-guruhga 68 (65,3%) bolaning jigar transaminazalari normal darajada bo'lganlari kiritilgan.

**Natijalar:** AST faolligi va kasalliklarning manifestatsiyasi ( $r=-0,24$ ,  $p<0,001$ ) o'rtasida va AST faolligi va tashhis qo'yish yoshi ( $r=-0,26$ ,  $p<0,001$ ) o'rtasida teskari korrelyatsion o'zaro bog'liqlik aniqlandi. 1-guruhdagi bolalarda seliakiyada latent davrning davomiyligi  $15,0\pm 1,2$  oyni tashkil etdi, 2-guruhdagi jigar transaminazlarining normal darajasi bo'lgan bolalarda latent davrning davomiyligi  $23,3\pm 1,2$  oyni tashkil etdi ( $p=0,003$ ). 1-guruhdagi bolalar 2-guruhdagilarga qaraganda odatiy gastrointestinal holatlarga ko'proq uchragan va oyoq og'rig'i bilan 4,75 barobar ko'proq duch kelgan. Jismoniy rivojlanishning eng past ko'rsatkichlari 1-guruh bolalarida qayd etilgan. 1-guruhdagi bolalarda anti-TTG IgA o'rtacha ko'rsatkichlari 2-guruhdagi bolalarga qaraganda yuqori, 1-guruhdagi bolalarda anti-TTG IgG ko'rsatkichlari esa 3,2 baravar yuqori ( $p<0,01$ ).

**Xulosa:** S da jigar transaminazalarining ko'tarilishi transaminazalarning ko'tarilmagan bemorlarga qaraganda kasallik namoyon bo'lishining erta yoshi, jismoniy rivojlanishning past ko'rsatkichlari, kasallikning tez-tez gastrointestinal va ekstraintestinal

#### SUMMARY

**Purpose of the study:** to reveal the frequency of occurrence and clinical and laboratory correlations of aminotransferases elevation in children with celiac disease in the acute phase of the disease.

**Materials and methods of the study:** 104 children with CD aged from 1 year to 16 years, among whom there were 43 (41.3%) boys and 61 (58.7%) girls, were included in the study. The diagnosis of celiac disease was made according to the clinical, serological and morphological criteria of ESPGHAN. The level of hepatic transaminases (ALT and AST) was determined by biochemical method. Patients were divided into 2 groups with group 1 comprising 36 (34.2%) patients with CD, with isolated ALT elevation noted in 6 (16.6%), isolated AST elevation in 15 (41.6%), and simultaneous ALT and AST elevation in 15 (41.6%) patients. Group 2 included 68 (65.3%) children who had normal levels of hepatic transaminases.

**Results:** An inverse correlation between AST activity and disease manifestation ( $r=-0.24$ ,  $p<0.001$ ) of weak strength and between AST activity and age of diagnosis ( $r=-0.26$ ,  $p<0.001$ ) was determined. The duration of the latency period in celiac disease in group 1 children was  $15.0\pm 1.2$  months, in group 2 children with normal liver transaminase levels the duration of the latency period was  $23.3\pm 1.2$  months ( $p=0.003$ ). Group 1 children had more frequent typical gastrointestinal manifestations and 4.75 times more frequent leg pain than Group 2 patients. The lowest indices of physical development were observed in group 1 children. The mean values of anti-TTG IgA in group 1 children were higher than in group 2, and anti-TTG IgG values in group 1 children were 3.2 times higher ( $p<0.01$ ).

**Conclusion:** there was a correlation of elevated hepatic transaminases in CD with earlier age of disease manifestation, lower physical development, frequent gastrointestinal and extraintestinal manifestations of the disease, and higher anti-TTG levels than patients without elevated transaminases.

*alomatlari, shuningdek, anti-TTG darajasining yuqori ko'rsatkichlari bilan bog'liqligi aniqlandi.*

**Kalit so'zlar:** *seliakiya, jigar transaminazalari, jigar shikastlanishi.*

На сегодняшний день, пшеница является самым употребляемым злаком во всем мире и широко используется в пищевой промышленности, внося свой питательный вклад в рацион человека [14,29,34].

Однако при употреблении некоторых специфических компонентов пшеницы могут возникать нарушения пищеварения. Эти нарушения известны как глютензависимые заболевания, среди которых целиакия (Ц) является самым распространенным, а также хорошо изученным заболеванием [11].

Целиакия - это иммуноопосредованное системное заболевание, приводящее к атрофической энтеропатии, которое вызывается глютенсодержащими продуктами у генетически предрасположенных людей (HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8) и проявляется рядом кишечных и внекишечных симптомов [12,22].

В настоящее время, Ц является довольно распространенной патологией, с частотой встречаемостью в популяции, по данным ряда исследований, до 1%, преобладающими формами которой считаются малосимптомные и скрытые формы заболевания [1,8,21,32].

По нашим данным частота встречаемости Ц в группах риска составила 5,3% [26].

Несмотря на то, что заболевание в первую очередь поражает кишечник, клинический спектр Ц удивительно разнообразен, и болезнь может поражать многие внекишечные органы и системы, включая печень. Печеночная дисфункция при Ц варьирует от бессимптомного повышения уровня печеночных ферментов или неспецифического реактивного гепатита (криптогенные нарушения печени) до хронических заболеваний печени. [15,17]. Об изменениях в печени у пациентов с Ц сообщалось с 1977 года В. Hagander и соавторами [18], которые продемонстрировали, что при нелеченой Ц часто повышаются трансаминазы, которые нормализуются после строгой безглютеновой диеты. Более поздние исследования, проведенные после того, как Ц была идентифицирована как аутоиммунное заболевание, подчеркнули тесную связь между Ц и аутоиммунными нарушениями печени [10].

За последние четыре десятилетия значительное количество работ подтвердило клиническую взаимосвязь между Ц и заболеваниями печени, однако у детей эти вопросы рассмотрены недостаточно. Хотя иммунологически опосредованные заболевания печени являются наиболее распространенными внекишечными проявлениями Ц [3,9,19,27,33,36,37], до сих пор остается много вопросов, требующих ответа [20].

Печень - высокоиммунотолерантный орган с множеством механизмов, активно препятствующих

**Keywords:** *celiac disease, liver transaminases, liver damage.*

индукции иммунитета. Иммунная система печени играет важную роль в реакции на ее повреждение, а также в возникновении и прогрессировании заболеваний. Так, хронические заболевания печени инфекционного, токсического, метаболического, холестатического и аутоиммунного происхождения характеризуются стойкой активацией врожденных иммунных путей, которая обычно связана с цитопатическим воздействием на паренхимальные клетки печени [13,31].

Как правило, в острой фазе заболевания наблюдается изолированное повышение активности печеночных трансаминаз (аланинаминотрансфераза – АЛТ, аспаратаминотрансфераза – АСТ), которые обычно приходят в норму после назначения безглютеновой диеты [5,6]. По данным ряда авторов, гипертрансаминаземия диагностируется у 8-47% пациентов с Ц [7,23,24]. Поражение печени у пациентов с Ц может быть связано с синдромом мальабсорбции, при котором наблюдается дефицит энергии и питательных веществ, нарушение синтетической функции печени и снижение проницаемости плазматических мембран гепатоцитов.

Таким образом, ограниченные исследования по повреждению печени при Ц в детском возрасте представляют интерес для изучения патогенетических механизмов развития изменений тканевых ферментов печени, что обусловлено предупреждением грозных осложнений.

#### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить частоту встречаемости и клинико-лабораторные взаимосвязи повышения аминотрансфераз у детей с целиакией в острой фазе заболевания.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

104 детей с Ц были включены в наше исследование, которые были в возрасте от 1 года до 16 лет (средний возраст  $66,5 \pm 7,7$  месяцев), находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии (РСНПМЦП) в период от 2021 по 2023 г. Среди обследованных пациентов было 43 мальчика (41,3%) и 61 девочек (58,7%). Диагноз «целиакия» был поставлен в соответствии с клиническими, серологическими и морфологическими критериями ESPGHAN [16]. Лабораторная диагностика включала в себя определение антител к тканевой транслугтаминазе (анти-ТТГ) классов иммуноглобулинов (Ig)A и G. Морфологическая диагностика проводилась по показаниям в соответствии с классификацией Marsh-Oberhuber [30] с целью выявления атрофических из-

менений ворсин слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК).

Уровень АЛТ и АСТ определяли биохимическим способом, при этом за референсные значения принимали 0-31 Ед/л АСТ и 0-32 Ед/л АЛТ. Все пациенты с Ц были разделены на две группы: в первую группу вошли 36 (34,2%) пациентов с Ц, из них у 6 (16,6%) наблюдалось повышение только АЛТ, у 15 (41,6%) – повышение только АСТ, у 15 (41,6%) – повышение и АЛТ, и АСТ. Вторую группу составили 68 (65,3%) детей с нормальным уровнем печеночных трансаминаз.

Всем детям проводилось ультразвуковое исследование органов пищеварения на ультразвуковом аппарате Toshiba APLIO-500 (Япония) с использованием конвексного датчика с частотой 3,5-12,5 МГц в режиме реального времени. Комплекс обследования включал цветную доплерографию (ЦДК), энергетическую доплерографию (ЭД) и импульсно-волновую доплерографию.

Статистический анализ всех данных проводили с использованием программы Statistica 10.0. Описательная статистика была представлена в виде среднего значения ( $M \pm m$ ), медианы ( $Me$ ). Параметрические переменные оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента корреляции Пирсона  $r$ . Различия считали статистически значимыми только при  $p < 0,05$ .

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как нам показал анализ полученных данных, повышение активности печеночных трансаминаз наблюдалось в следующих группах пациентов: 1-3 года - 17 (47,2%), 4-7 лет - 6 (16,6%), 8-16 лет - 13 (36,1%). Полученные данные по возрастным группам представлены на рисунке 1.

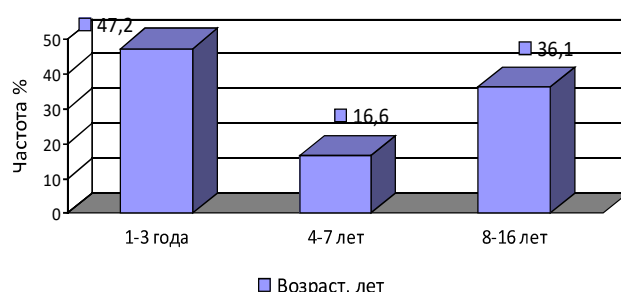


Рис. 1. Частота (%) повышения трансаминаз у детей с целиакией.

Затем пациентов разделили на 2 группы. Первую группу составили 36 пациентов с повышением показателей трансфераз (34,6%) и 68 (65,4%) детей с Ц с референсными значениями АЛТ и АСТ.

У детей 1-й группы средние показатели АЛТ и АСТ составили -  $56,5 \pm 1,6$  Ед/л и  $48,1 \pm 1,2$  Ед/л соответственно. Во 2-й группе средний уровень АЛТ составил  $17,4 \pm 0,4$  Ед/л, а АСТ –  $23,6 \pm 0,4$  Ед/л, что ниже, чем в 1 -й группе ( $p < 0,01$ ). Среди мальчиков и девочек повышение аминотрансфераз встречалось с одинаковой частотой соответственно среди мальчиков в 18 (50%) и девочек в 18 (50%) случаев.

Манифестация заболевания у детей 1-й группы составила в среднем  $9,2 \pm 1,2$  месяцев, у детей 2-й группы составила  $15,4 \pm 2,5$  месяцев ( $p = 0,0002$ ). Полученные данные показывают, что в 1-й группе жалобы возникли раньше и они появились до 3 лет. Детям 1-й группы диагноз был установлен в  $24,2 \pm 2,4$  месяца, во 2 -й группе позже  $38,6 \pm 3,2$  месяца ( $p < 0,001$ ).

Определена обратная корреляционная взаимосвязь между активностью АСТ и манифестации заболеваний ( $r = -0,24$ ,  $p < 0,001$ ) слабой силы и между активностью АСТ и возрастом установления диагноза ( $r = -0,26$ ,  $p < 0,001$ ).

У детей из 1-й группы длительность латентного периода при Ц составила  $15,0 \pm 1,2$  месяцев, в то же время этот же показатель во 2 -й группе составил

$23,3 \pm 1,2$  месяцев ( $p = 0,003$ ). Определена обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем АСТ и латентным периодом заболевания ( $r = -0,23$ ,  $p < 0,001$ ).

Таким образом, при ранней манифестации заболевания повышение активности печеночных трансаминаз выявляется у младших детей, а выявление повышения уровня печеночных трансаминаз встречается реже с увеличением продолжительности латентного периода и возраста.

Анализ клинических симптомов при Ц у детей в исследуемых группах показал, что у детей 1-й группы чаще встречались типичные гастроинтестинальные проявления, такие как вздутие живота, диарея, запоры и боль в животе, чем у пациентов 2-й группы (таблица 1). Диарея, метеоризм и запор встречались в 2 раза чаще, а боли в животе в 3 раза чаще.

Анализируя внекишечные проявления между группами нами, было выявлено, что у детей с Ц с повышением трансаминаз в 4,75 раз чаще отмечались боли в ногах, остальные признаки так же различались статистически значимо были чаще в группе детей с повышением аминотрансфераз: нарушение сна, головные боли, афтозный стоматит.

Оценка физического развития детей проводилась по референсным таблицам антропометрических показателей, предложенных экспертами Всемирной организации здравоохранения, с использованием программ WHO Anthro, WHO AnthroPlus [2006].

Таблица 1

## Частота клинических симптомов целиакии у детей в зависимости от уровня печеночных трансаминаз

Симптомы	Дети с целиакией n=104		P
	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=68)	
Диарея	28(77,7%)	26 (38,2%)	<0,001
Запоры	16 (44,4%)	12 (17,6%)	<0,01
Метеоризм	24 (66,6%)	22 (32,3%)	<0,001
Боль в животе	18 (50%)	12 (17,6%)	<0,001
Рвота	16 (44,4%)	13 (19,1%)	<0,01

Таблица 2

## Внекишечные симптомы у детей с целиакией (%)

Симптомы	Дети с целиакией n=104		P
	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=68)	
Нарушения сна	16(44,4%)	8 (11,7%)	<0,001
Боль в ногах	14(38,8%)	6 (8,8%)	<0,001
Афтозный стоматит	10 (27,7%)	8 (11,7%)	<0,05
Головные боли	10 (27,7%)	6 (8,8%)	<0,02

Показатели физического развития детей с Ц различались в зависимости от уровня активности печеночных трансаминаз. Самые низкие показатели отмечались у детей 1-й группы, средние значения которых z-score роста составили -2,16, z-score веса

-2,69 и z-score МРИ -1,29. У детей 2-й группы эти же показатели составили z-score роста -1,15, z-score веса -2,04 и z-score МРИ -0,8 (n=39), что указывает на умеренное отставание МРИ.

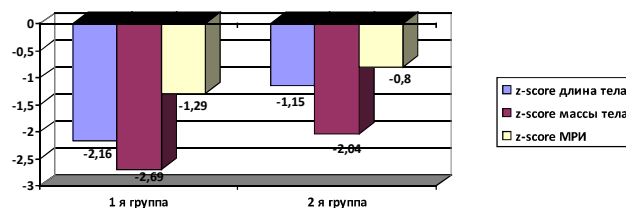


Рис. 2. Средние отклонения антропометрических показателей у больных с целиакией в зависимости от активности печеночных трансаминаз.

У всех 104 пациентов с Ц определен уровень антител к тканевой трансглутаминазе IgA и IgG. Средние значения анти-ТТГ IgA у детей 1-й группы показали более высокие результаты, чем у 2-й группы, а показатели антител к ТТГ IgG у детей 1-й группы были выше в 3,2 раза (p<0,01) (табл. 3). Ультразвуковое исследование печени у пациентов не

продемонстрировало различий за исключением билиарного сладжа, который наблюдался у детей первой группы в 25%, во второй группе - 17,6% (p>0,05). Следует отметить у 2 детей второй группы были обнаружены камни желчного пузыря без повышения трансфераз.

Таблица 3

## Титр антител к тканевой трансглутаминазе у детей с целиакией в зависимости от активности печеночных трансаминаз

Титр антител	Дети с целиакией n=104		P
	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=68)	
Средние значения анти-ТТГ IgA, Ед/мл	201,6±4,5	189,4±3,2	<0,02
Средние значения анти-ТТГ IgG, Ед/мл	120,7±4,5	37,7±1,2	<0,001

При оценке морфологических изменений I-я стадия морфологических изменений (инфильтративная) не зарегистрирована ни у одного ребенка, II-я стадия (гиперпластическая) – наблюдалась лишь у 6 (16,6%) детей первой группы и 26,5% второй группы. У 30 (66,7%) детей первой группы отмечалась III-я стадия (деструктивная) изменений слизистой оболочки тонкой кишки, во второй группе у 50 (73,5%). Несмотря

на то, что в первой группе преобладали признаки атрофии слизистой тонкой кишки, разница между ними была статистически незначима.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Поражение печени при Ц может быть связано с синдромом мальабсорбции, когда дефицит энергии и питательных веществ приводит к нарушению синтетической функции печени и снижению проницаемо-

сти плазматических мембран гепатоцитов, что чаще всего характеризуется повышением уровня печеночных трансаминаз [10,18].

Во многих исследованиях недооценивается значительная корреляция между серологическими, клиническими и морфологическими проявлениями Ц и цитолизом. Полученные данные показали статистически значимую корреляцию между уровнем трансаминаз и симптомами Ц, протекающими с синдромом мальабсорбции и дефицитом питания, а также серологическими маркерами, особенно антителами к тканевой трансглутаминазе IgA [12]. Также у пациентов с Ц определена тенденция между активностью

Повышение уровня аминотрансфераз может быть следствием повреждения печеночной паренхимы в результате присоединения антител к ТТГ при аутоиммунном процессе, что подтверждается нормализацией уровня аминотрансфераз в печени при строгой безглютеновой диете [4,25]. Кроме того, поражение печени при этом заболевании может быть связано с выработкой антител гепатоцитами у пациентов с генетической предрасположенностью к аутоиммунным заболеваниям. Было показано, что гены класса II главного комплекса гистосовместимости человека, аналогичные тем, которые присутствуют при Ц, играют патогенетическую роль в этом процессе [2,7,23,25].

Данные наших исследований в педиатрической практике у больных с целиакией подтверждают, что повышение активности печеночных трансаминаз сопровождается выраженными диспепсическими и лабораторными проявлениями Ц [15].

В зарубежных работах имеются данные о том, что Ц ассоциируется с более частым повышением АЛТ, а у обследованных нами пациентов связь между печеночными трансаминазами была обратной: у 41,6% пациентов наблюдалось повышение изолированного уровня АСТ [15].

По данным ряда зарубежных исследователей, подчеркивается, что повышение трансаминаз не имеет прогностического значения для пола, что полностью согласуется с нашими результатами [5,15].

Также было показано, что у пациентов с активной Ц с повышенным уровнем трансаминаз в сыворотке крови кишечный барьер нарушен сильнее и кишечная проницаемость выше, чем у пациентов с активной Ц с нормальными печеночными тестами; и кишечная проницаемость, и трансаминазы нормализуются, когда пациенты соблюдают безглютеновую диету [28,35].

В нашем исследовании серологические маркеры показали то, что анти-ТТГ были намного выше у больных с повышенной активностью печеночных трансаминаз.

#### ВЫВОДЫ

Повышенные уровни печеночных трансаминаз у пациентов с Ц выявлены у 34,2% детей, при этом изолированное повышение АЛТ отмечалось у 6 (16,6%),

изолированное повышение АСТ – у 15 (41,6%), одновременное повышение АЛТ и АСТ – у 15 (41,6%) пациентов. Среди пациентов в возрасте от 1 года до 3 лет частота повышения трансаминаз составляет 17 (47,2%), что заметно выше по сравнению с пациентами дошкольного, школьного – 6 (16,6%);  $p < 0,001$  и подросткового – 13 (36,1%)  $p < 0,001$  возрастов.

Возраст манифестации заболеваний при Ц у пациентов с повышением трансаминаз статистически значимо более ранний, чем у детей без повышения трансаминаз. Показатели физического развития были значительно ниже при повышении активности печеночных трансаминаз. У детей с повышенными уровнями печеночных трансаминаз чаще встречаются гастроинтестинальные и экстраинтестинальные проявления Ц. Пациенты с Ц и высокими уровнями печеночных трансаминаз демонстрируют более высокие показатели уровней анти-ТТГ, чем пациенты без повышения трансаминаз.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Быкова С.В., Парфенов А.И., Сабельникова Е.А. Эпидемиология целиакии в мире. // Альманах клинической медицины. 2018;46(1):23-31 [Bykova SV, Parfenov AI, Sabel'nikova EA. Global epidemiology of celiac disease. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(1):23-31 (in Russian)].
2. Камилова А.Т., Азимова Н.Д., Захарова И.Н. Расстройства, связанные с глютеном: обзор литературы. Часть 1. Педиатрия. Consilium Medicum. 2023;3:173–178.
3. Камилова А.Т., Уварова И.О. Биохимические особенности поражения печени у детей больных целиакией. Узбекистон тиббиет журнали.- 2004г. №3.-С.18-24.
4. Кочхар, Р., Джайн, К., Тхапа, Б.Р., Равал, П., Халик, А., Бхадада, С., Вайпхей, К., Варма, С., Дутта, У., и др. Клиническая картина целиакии у детей по сравнению с подростками и взрослыми пациентами // Indian J. Gastroenterol. – 2012. – №31 – С.116-120. 33
5. Ливан М.А., Осипенко М.Ф. 2017.
6. Макарова С.Г., Лаврова Т.Е., Вишнёва Е. А., Турти Т. В., Акоев Ю. С., Петровская М. И. Первичная профилактика как эффективный ответ на эпидемию аллергических болезней // Педиатрическая фармакология- 2015-№ 12 (1)- С. 67–73.
7. Макарова С. Г., Намазова-Баранова Л. С., Вишнёва Е. А., Геворкян А. К., Алексеева А. А., Петровская М. И. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике // Вестник РАМН-2015-№ 1- 41–46.
8. Рославцева Е.А., Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н., др. Целиакия у детей: проект клинических рекомендаций. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;188(4):199-227 Roslavitseva EA, Dmitrieva YuA, Zakharova IN, et al. Celiac Disease in Children: Draft Clinical Guidelines.

- Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021;188(4):199-227 (in Russian)].
9. Уварова И.О., Камилова А.Т., Арипов А.Н. Клинико-биохимические и ультразвуковые изменения в печени при энзимопатиях тонкой кишки у детей. Клинико-лабораторная диагностика.-2004.-№ 4.- С. 12-15.
  10. Anania C, De Luca E, De Castro G, et al. Liver involvement in pediatric celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21(19):5813-22. DOI:10.3748/wjg.v21.i19.5813
  11. Asri N, Rostami-Nejad M, Barzegar M, Nikzamir A, Rezaei-Tavirani M, Razzaghi M, et al. Suppressing mechanisms induced by Tregs in celiac disease // *Iran Biomed J-* 2020. Vol. 24. No.3. P.140–147
  12. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019 Jul 23;17(1):142. PMID: 31331324; PMCID: PMC6647104.
  13. Carambia, A.; Herkel, J. Dietary and metabolic modulators of hepatic immunity. *Semin. Immunopathol.* 2018, 40, 175–188. [Google Scholar]
  14. Day L., Augustin M.A., Batey I.L., Wrigley C.W. Wheat-Gluten Uses and Industry Needs // *Trends Food Sci. Technol-* 2006. No. 17. P. 82–90.
  15. Duggan JM, Duggan AE. Systematic review: the liver in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 515-518 [PMID: 15740533 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005] (2) (PDF) Liver involvement in pediatric celiac disease. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/277410021\\_Liver\\_involvement\\_in\\_pediatri\\_celiac\\_disease](https://www.researchgate.net/publication/277410021_Liver_involvement_in_pediatri_celiac_disease) [accessed Apr 29 2024].
  16. European society paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002497
  17. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002; 346:180-188 [PMID: 11796853 DOI: 10.1056/NEJMra010852]
  18. Hagander B, Berg NO, Brandt L, Nordén A, Sjölund K, Stenstam M. Hepatic injury in adult coeliac disease. *Lancet* 1977; 2: 270-272 [PMID: 69880 (PDF) Liver involvement in pediatric celiac disease.
  19. Hagander, B.; Berg, N.O.; Brandt, L.; Norden, A.; Sjölund, K.; Stenstam, M. Hepatic injury in adult coeliac disease. *Lancet* 1977, 2, 270–272. [Google Scholar] [CrossRef]
  20. Hoffmanová I, Sánchez D, Tučková L, Tlaskalová-Hogenová H. Celiac Disease and Liver Disorders: From Putative Pathogenesis to Clinical Implications. *Nutrients.* 2018;10(7):892. Published 2018 Jul 12. doi:10.3390/nu10070892
  21. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I, et al. European society paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):141-56. 8
  22. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, et al. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Jan;54(1):136-60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0. Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Apr;54(4):572. PMID: 22197856.
  23. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I.R., Mearin M.L., Phillips A., Shamir R., Troncone R., Giersiepen K., Branski D., Catassi C et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr-* 2012. No.54. P. 136–160
  24. Ierardi E, Losurdo G, Piscitelli D, et al. Biological markers for nonceliac gluten sensitivity: a question awaiting for a convincing answer. // *GastroenterolHepatolBedBench – 2018-* No. 11. P.203-208
  25. Ierardi E, Losurdo G, Piscitelli D, et al. Biological markers for nonceliac gluten sensitivity: a question awaiting for a convincing answer. // *GastroenterolHepatolBedBench – 2018-* No. 11. P.203-208
  26. Kamilova, A.T.; Azizova, G.K.; Poddighe, D.; Umarnazarova, Z.E.; Abdullaeva, D.A.; Geller, S.I.; Azimova, N.D. Celiac Disease in Uzbek Children: Insights into Disease Prevalence and Clinical Characteristics in Symptomatic Pediatric Patients. *Diagnostics* 2023, 13, 3066. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13193066>
  27. Lee, G.J.; Boyle, B.; Ediger, T.; Hill, I. Hypertransaminasemia in Newly Diagnosed Pediatric Patients with Celiac Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016, 63, 340–343.
  28. Novacek, G.; Miehsler, W.; Wrba, F.; Ferenci, P.; Penner, E.; Vogelsang, H. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999, 11, 283–288. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
  29. OECD-FAO Agricultural Outlook 2019–2028; Organisation for Economic Co-Operation and Development OECD: Rome, Italy, 2019.
  30. Peña AS. What is the best histopathological classification for celiac disease? Does it matter? *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2015 Fall;8(4):239-43. PMID: 26468342; PMCID: PMC4600512.
  31. Robinson, M.W.; Harmon, C.; O’Farrelly, C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cell. Mol. Immunol.* 2016, 13, 267–276. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
  32. Sahin Y. Celiac disease in children: A review of the

- literature. World J Clin Pediatr. 2021;10(4):53-71. DOI:10.5409/wjcp.v10.i4.53
33. Sainsbury, A.; Sanders, D.S.; Ford, A.C. Meta-analysis: Coeliac disease and hypertransaminasaemia. Aliment. Pharmacol. Ther. 2011, 34, 33–40.
34. Shewry P.R., Hey S.J. The Contribution of Wheat to Human Diet and Health // Food Energy Secur- 2015. No. 4. P. 178–202
35. Spadoni, I.; Zagato, E.; Bertocchi, A.; Paolinelli, R.; Hot, E.; Di Sabatino, A.; Caprioli, F.; Bottiglieri, L.; Oldani, A.; Viale, G.; et al. A gut–vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. Science 2015, 350, 830–834. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
36. Vajro, P.; Paoletta, G.; Maggiore, G.; Giordano, G. Pediatric celiac disease, cryptogenic hypertransaminasemia, and autoimmune hepatitis. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2013, 56, 663–670.
37. Zanini, B.; Basche, R.; Ferraresi, A.; Pigozzi, M.G.; Ricci, C.; Lanzarotto, F.; Villanacci, V.; Lanzini, A. Factors that contribute to hypertransaminasemia in patients with celiac disease or functional gastrointestinal syndromes. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2014, 12, 804–810.

УДК: 616.61-001:611.018.74:616.98:578.834.1-07

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ШТАММОВ SARS-COV-2 В РАЗВИТИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ТЕЧЕНИИ COVID-19 У ДЕТЕЙ

Иноятова Ф.И., Абдуллаева М.А., Иногамова Г.З., Икрамова Н.А., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Кадырходжаева Х.М.  
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии МЗ РУз

### ХУЛОСА

**Мақсад.** SARS-Cov-2 вирус штаммларига қараб ЯКИ билан касалланган болаларда яллигланишнинг ўткир босқич маркерлари ва гемограмма бузилиши ўртасидаги муносабатни ўрнатилиши.

**Материаллар ва усуллар.** 2021 йил шондан декабр ойигача кузатувда бўлган ПЗР (+) 108 нафар ЯКИ билан касалланган болалар. Болаларнинг ёши 2 ойликдан 18 ёшгача бўлиб, ўғил болалар 44,4% ва қизлар 55,6% ни ташкил этди. РНК изоляцияси нуклеосорбция усули билан амалга оширилди ва SARS-Cov-2 РНКни аниқлаш реал вақтда ПЗР орқали амалга оширилди. Бундан ташқари, интерлейкин-6, ferritin ва С-реактив оқсил ва гемограмма каби яллигланиш маркерлар ўрганилди.

**Натижалар.** SARS-Cov-2 нинг турли штаммлари билан оғриган болаларда яллигланиш индексининг оғирлиги ва гематологик бузилишлар билан бевосита боғлиқ. Бразилия ва Вухан штаммлари камқонлик (дизеритропоэтик) ҳолатларни келтириб чиқарадиган энг катта салбий таъсирга эга. Бу яллигланишга қарши жавобга жавобан кучайтирувчи ёпиқ айланани индукция қилиши билан боғлиқ. Шунинг учун касалликнинг оғирлигини аниқлаш учун вирус штаммларини ва гемостаз ҳолатини динамик равишда аниқлаш ва ЯКИ билан оғриган болаларда даволашни коррекция қилиши муҳимдир.

**Калим сўзлар:** янги коронавирус инфекцияси Covid-19, SARS-CoV-2 штаммлар популяцияси, яллигланишнинг ўткир фазаси маркерлари, гемо грамма, болалар.

### SUMMARY

**Objective.** To establish the correlation between markers of acute inflammation and hematological disorders in children with COVID-19 depending on the strain of SARS-CoV-2 virus.

**Materials and methods.** From June to December 2021, 108 PCR (+) children with NCI were under observation. The age of the children ranged from 2 months to 18 years, with 44.4% boys and 55.6% girls. RNA extraction was performed using a nucleosorbent method, and SARS-CoV-2 RNA detection was done by real-time PCR. Additionally, markers of inflammation such as interleukin-6, ferritin, and C-reactive protein, along with hematological parameters, were studied.

**Results.** Infection with different strains of SARS-CoV-2 in children is directly related to the severity of the inflammatory response and hematological abnormalities. The Brazilian and Wuhan strains exert the most significant negative impact, leading to anemic (dyserythropoietic) states. This is associated with the induction of a vicious circle of mutual aggravation in response to the inflammatory reaction. Therefore, it is important to dynamically identify virus strains and assess hemostatic status to determine disease severity and choose appropriate treatment adjustments in children with NCI.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2 strain population, markers of acute inflammation, hematological parameters, children.