

УДК: 616.341-008-053.34

О.Е. Чернышева¹, И.Г. Самойленко¹, Д.С. Хапченкова¹, Д.В. Яковенко²

Клинические особенности целиакии у детей раннего возраста

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Лиман, Украина

²КМУ ДТМО, г. Краматорск, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.5(77):94-97; doi10.15574/SP.2016.77.94

В статье представлены данные об этиологии, распространенности, клинических проявлениях, методах диагностики и лечения целиакии. Описаны собственные клинические наблюдения детей раннего возраста с целиакией в сочетании с лактазной недостаточностью и острой кишечной инфекцией.

Ключевые слова: дети, целиакия, лактазная недостаточность.

Целиакия (глютенная энтеропатия) — хроническое аутоиммунное заболевание, поражающее пищеварительный канал у генетически предрасположенных (HLA-DQ2, HLA-DQ8) лиц, имеющих непереносимость основного белка злаков (глютена) [1,2,3]. Целиакия характеризуется хроническим воспалением слизистой оболочки тонкой кишки, приводящим к ее атрофии, мальабсорбции и, как следствие, возникновению разнообразной клинической симптоматики [4]. На сегодняшний день распространенность глютенной энтеропатии (ГЭ) в большинстве стран мира составляет приблизительно 1:100–1:250 [7], или 0,5–1% общей популяции [9]. Глютенная энтеропатия может впервые проявиться в различном возрасте. Соотношение заболевших девочек и мальчиков составляет 2:1 [4].

Целиакия является моделью HLA-ассоциированного заболевания. Большинство больных целиакией являются носителями аллелей HLA-DQ2 (95%) и HLA-DQ8 (5%) гетеродимеров, соответствующих DR-DQ гаплотипов [1,10]. Ключевым звеном патогенеза целиакии является повреждение тонкой кишки глютеном. Глютен — это собирательное название различных белков злаков: глютелинов пшеницы, гордеинов ячменя и секалинов ржи. Наиболее токсичным фрагментом молекулы глютена является его алкоголь-растворимая фракция — глиадин. Без контакта с глютеном возникновение целиакии невозможно, поэтому только в ответ на введение в организм генетически предрасположенного человека глютена/глиадина вырабатываются специфические антиглиадиновые антитела (АГА) [2,11].

Клинические проявления целиакии достаточно полиморфны, заболевание встречается в разных формах — классической, атипичной и латентной [1,2,4,5].

Типичная, или классическая, форма развивается в любом возрасте, встречается в 10–30% случаев, манифестируя тяжелой диареей с полифекацией, стеатореей, анемией, синдромом мальабсорбции с нарушением обмена веществ; также характерны абдоминальные боли без четкой локализации, выраженное вздутие, ощущение дискомфорта [3]; снижение аппетита, вплоть до анорексии, и, как следствие, снижение массы тела; поражение слизистой оболочки ротовой полости в виде афт и глосситов [7]. У детей возможны отставание в физическом и, нередко, психическом развитии, аллопеция, гиперреактивность. Детям, страдающим аутизмом, депрессией, эпилепсией, также необходимо исключать целиакию. Причинами поражения нервной системы при целиакии является развитие энцефалопатии, в генезе которой можно выделить два типа — токсический и гипонергетический. В первом случае происходит накопление недоокисленных

продуктов распада. При втором типе наблюдается истощение энергетических субстратов и невозможность их утилизации вследствие ферментативного блока [4]. Наиболее частой формой заболевания является атипичная, которая характеризуется преобладанием внекишечных проявлений заболевания без или при незначительной выраженности клинических проявлений поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), чаще выявляется у лиц с ассоциированной патологией (врожденные аномалии ЖКТ, хромосомные aberrации) и в группах риска (дети, развивавшиеся с внутриутробной гипотрофией, курение матери во время беременности, перенесенные кишечные инфекции в первые месяцы жизни ребенка) [1]. Первым и единственным проявлением целиакии может выступать поражение кожи и ее придатков в виде герпетического дерматита; анемии; аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1 типа, гепатит); заболевания костно-мышечной системы (остеопороз, остеопения, артропатия); поражение нервной системы (мигрень, эпилепсия, церебральная атаксия, миелопатии) и расстройства психической деятельности (аутизм у детей); нарушение генеративной функции (женское и мужское бесплодие, спонтанные аборты); нередко целиакия сочетается с лактазной недостаточностью, галактоземией, болезнью Жильбера [7,9]. В 5–10% всех случаев заболевания диагностируется латентная форма, протекающая субклинически и выявляющаяся случайно. Характеризуется отсутствием клинических проявлений заболевания при возможно повышенных титрах специфических для целиакии антител у лиц с соответствующей генетической предрасположенностью. В этом случае слизистая оболочка тонкой кишки еще морфологически не изменена. Атрофия и клинические проявления заболевания могут возникнуть в ответ только на интенсивную нагрузку глютеном [5].

На клиническом диагностическом этапе педиатрам и семейным врачам рекомендуется осуществлять отбор пациентов с факторами риска, к которым относится раннее прекращение грудного вскармливания, кишечные инфекции, большое количество грамотрицательных представителей кишечной микрофлоры (*Escherichia coli*, *Bacteroides*) при бактериологическом исследовании дуоденального содержимого; тщательно собирать анамнез, уточняя время появления и длительность симптомов; анализировать жалобы, как со стороны желудочно-кишечного тракта, так и внекишечные симптомы; выявлять ассоциированную патологию, родственников с наличием целиакии [2]. Лабораторная диагностика базируется на иммуноферментном анализе с определением специфических серологических биомаркеров целиакии — антител к глиадину,

тканевой трансглутаминазе и антител к дезаминированным пептидам глиадина и эндомизию [1,3], а также HLA-типировании. Так, в своем исследовании Н. Clouzeau-Girard и соавт. показали, что сочетание положительных результатов типирования на характерные для целиакии гаплотипы HLA DQ2/DQ8 и серологических маркеров, в частности антител к тканевой трансглутаминазе, характеризуется высокими чувствительностью (98,8%) и специфичностью (96,2%) [10]. По мнению авторов, у тех больных, у которых выявлены генетические и лабораторные изменения, возможен отказ от биопсии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки [11,12]. Эта идея легла в основу нового алгоритма диагностики целиакии, предложенного в 2012 году рабочей группой экспертов Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) [8]. Предположив на основании клинических данных возможность целиакии, пациенту определяют в крови антитела к тканевой трансглутаминазе класса А, а также общее содержание IgA в крови. Последнее необходимо для исключения ложноотрицательных результатов у больных с селективным дефицитом IgA. Если указанный иммунодефицит имеет место, т.е. выявлено низкое содержание общего IgA и антител к тканевой трансглутаминазе класса А, следует провести определение антител к тканевой трансглутаминазе класса G или других достоверных серологических маркеров целиакии, в частности антител к дезаминированным пептидам глиадина или антиэндомизионных антител класса G. Низкое содержание перечисленных антител у пациентов без иммунодефицитного состояния позволяет с высокой степенью вероятности исключить целиакию [12]. При наличии отчетливой клинической симптоматики рекомендуется проведение биопсии слизистой оболочки тонкой кишки и HLA-типирования с целью определения характерных для целиакии гаплотипов DQ2 или DQ8 [1,10,11]. Дальнейшая диагностика базируется на анализе состояния слизистой оболочки тонкой кишки у лиц с позитивными результатами серологического исследования. Для этого проводится эндоскопия верхних отделов ЖКТ с биопсией слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в ее залуковичном отделе [6,7].

Целиакия имеет свои морфологические критерии, предложенные М. Марш в виде общепринятой классификации [9]. Стадия 0 – преинфильтративная, при которой не выявляются изменения в слизистой оболочке. Стадия I – инфильтративная, характеризующаяся повышением количества интраэпителиальных лимфоцитов более чем 30 на 100 энтероцитов. Стадия II – инфильтративно-гиперпластическая, при которой, помимо увеличения количества интраэпителиальных лимфоцитов, определяется углубление крипт без снижения высоты ворсин. Стадия III – деструктивная, характеризующаяся различной атрофией ворсин: частичная (А), субтотальная (В), тотальная (С), как правило, обратимой. Стадия IV – тотальная атрофия ворсин. Необратимое повреждение тонкой кишки при целиакии выявляется у небольшого количества больных, не отвечающих на безглютеновую диету, и определяет неблагоприятный прогноз. У таких пациентов в слизистом и подслизистом слоях выявляются отложения коллагена. Больные с IV стадией, помимо базисной терапии, резистентны к лечению стероидами, иммуносупрессорами и химиотерапии.

Своевременная диагностика и правильное лечение определяют качество жизни больного целиакией, прибли-

жают к полноценному и безопасному, с точки зрения развития угрожающих для жизни осложнений, состоянию [9,10]. Основой лечения целиакии является строгое соблюдение безглютеновой диеты с полным, пожизненным исключением из рациона продуктов, содержащих пшеницу, рожь, ячмень и овес [3]. Особого внимания заслуживают опасные для больных ГЭ продукты, содержащие в своем составе так называемый «скрытый глютен». Последний чаще содержится в колбасах, сосисках, мясных и рыбных полуфабрикатах и консервах; в пастах и соусах; в мороженом, йогуртах, майонезах и маргаринах с глютен-содержащими стабилизаторами; концентрированных сухих супах и бульонных кубиках; некоторых видах растворимых напитков (чая, кофе, какао); кукурузных хлопьях при использовании ячменной патоки; в имитациях морепродуктов – крабовых палочках и др.; квасе [4]. Целями лечения ГЭ являются восстановление структуры слизистой оболочки тонкой кишки, увеличение продолжительности жизни пациентов, улучшение ее качества и профилактика жизненно опасных осложнений – злокачественных новообразований, кишечных кровотечений [2,3].

Лечение целиакии считается эффективным, если в течение 1–2 лет безглютеновой диеты у больного исчезают клинические проявления заболевания, как кишечные, так и внекишечные, нормализуются лабораторные показатели и, в первую очередь, концентрация серологических биомаркеров, восстанавливается структура слизистой оболочки тонкой кишки [7]. Наступление полной клинико-лабораторной ремиссии делает пациента с диагнозом «целиакия» практически здоровым, до общепопуляционных показателей снижается риск развития злокачественных опухолей, кровотечений, восстанавливаются функции вовлеченных в патологический процесс органов [2,11].

Под нашим наблюдением в ДТМО г. Краматорск Донецкой области находился *ребенок И.*, 1 год 3 месяца. Мальчик поступил в инфекционное отделение с жалобами матери на неукротимую рвоту до 7 раз в сутки, жидкий стул до 10 раз в сутки, слабость, сниженный аппетит, сонливость, отеки на ногах. Из анамнеза заболевания известно, что на фоне кормления манной кашей на коровьем молоке в течение трех дней появились вышеперечисленные жалобы. За две недели до настоящей госпитализации находился в инфекционном отделении по поводу функциональной диспепсии. Ребенок от 1-ой беременности, протекавшей на фоне преэклампсии средней степени тяжести, в 16 недель беременности мать перенесла ОРВИ. Роды в 36–37 недель, околоплодные воды зеленые, отмечалась задержка внутриутробного развития плода. Масса тела при рождении – 2070 г, длина – 44 см, оценка по шкале Апгар – 7–8 баллов. Находился на грудном вскармливании до 8 месяцев. Рос и развивался с явлениями гипотрофии 2 степени, отставанием в нервно-психическом развитии (голову удерживает с 3 месяцев, самостоятельно сидит с 7,5 месяцев). Привит БЦЖ в роддоме. Объективно на момент осмотра: общее состояние тяжелое, вялый, адинамичен. Менингеальные знаки отрицательные. Масса при поступлении – 8750,0 г (долженствующая масса – $11,405 \pm 1,300$ кг), рост – 75 см (долженствующая длина – $79,45 \pm 3,56$ см). Кожные покровы чистые, сухие, бледно-землистого цвета, периорбитальные «тени». Тургор тканей и эластичность кожи снижены. На тыльной поверхности стоп выражены отеки. Мышечный тонус снижен. Язык сухой, обложен у корня белым налетом. Дыхание в легких пуэрильное. Частота

дыханий 27 в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушены, ЧСС — 126 ударов в минуту. Живот значительно увеличен в объеме, вздут, перкуторно — тимпанический звук. Печень на 2 см выступает из-под края реберной дуги, край ее чувствителен при пальпации. Селезенка не пальпируется. Стул жидкий, пенистый, с резким запахом, без патологических примесей, до 5 раз в сутки. Диурез снижен до 420 мл/сутки.

При исследовании ребенка в отделении выявлены сниженный уровень гемоглобина до 97 г/л, эритроцитов до 2,9 Т/л и цветового показателя до ЦП-0,7. При бактериологическом посеве кала на патогенную флору выделена *Klebsiella pneumoniae* 10⁸ КОЭ/г. IgG к глиадину — более 100 (у детей в норме до 12,5); гомозиготное носительство, неспособность к усвоению лактозы.

На основании жалоб, данных анамнеза, клинических проявлений и полученных лабораторных данных у ребенка диагностирована целиакия, типичная форма, период клинической манифестации; первичная лактазная недостаточность; острая кишечная инфекция клебсиеллезной этиологии; токсикоз с эксикозом 2 степени; гипотрофия 2 степени; железодефицитная анемия.

На фоне безглютеновой диеты, проводимого медикаментозного лечения состояние ребенка улучшилось, стал набирать в массу, которая при выписке составила 9000,0 г, улучшился тонус мышц, нормализовался стул. Ребенок взят на диспансерный учет. За 6 месяцев наблюдения за пациентом обострения заболевания нет. Восстановился аппетит, стул до 2 раз в сутки, оформленный, без патологических примесей.

Ребенок М. 7-ми месяцев поступил в инфекционное отделение с жалобами матери на жидкий стул в течение двух месяцев. Из анамнеза известно, что в качестве прикорма с 6 месяцев получал коровье молоко с добавлением манной крупы, после чего появилась дисфункция кишечника. Со слов матери, она не переносит молоко и молочные продукты.

Ребенок от 2-ой беременности, протекавшей на фоне преэклампсии легкой степени. Роды первые, срочные в 38 недель, нормальные. Масса тела при рождении — 3150,0 г, длина — 51 см, оценка по шкале Апгар — 7–8 баллов. Находится на грудном вскармливании, получает манную кашу и яблочное пюре. Рос и развивался в соответствии с возрастом. Привит по календарю вакцинации. Объективно на момент осмотра: общее состояние средней тяжести, вял, самостоятельно не сидит. Менингеальные знаки отрицательные. Масса при поступлении — 7200,0 граммов. За последний месяц потеря массы тела составила 1800,0 граммов. Тургор тканей снижен. Катаральных явлений нет. Кожные покровы чистые, бледные, сухие. Язык влажный. Периферические лимфатические узлы по типу микропоядени. Аускультативно в легких

дыхание пуэрильное. Частота дыханий 28 в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушены, систолический шум в 1 и 5 точках, ЧСС — 130 ударов в минуту. Живот вздут, перкуторно — тимпанический звук. Печень на 4 см выступает из-под края реберной дуги, край закруглен, плотной консистенции. Селезенка не пальпируется. Стул до 5 раз в сутки, жидкий, зловонный, со слизью и «белыми комочками». Мочеиспускание не нарушено.

В отделении ребенок обследован. Клинический анализ крови и общий анализ мочи без патологических изменений. Биохимические показатели крови в пределах референсных значений. При бактериологическом посеве кала на патогенную флору выделена *Klebsiella pneumoniae* 10⁹ КОЭ/г. IgG к глиадину — более 120 (у детей нормальный показатель до 12,5) и гомозиготное носительство, неспособность к усвоению лактозы.

На основании жалоб, данных анамнеза заболевания, объективного обследования, лабораторных результатов у ребенка диагностированы целиакия, типичная форма, период клинической манифестации; острая кишечная инфекция клебсиеллезной этиологии; токсикоз с эксикозом 2 степени; первичная лактазная недостаточность.

На фоне безглютеновой диеты, проводимой антибактериальной, инфузионной терапии, состояние ребенка стабилизировалось, самочувствие улучшилось, симптомы регрессировали. За 7 дней пребывания в стационаре прибавил в массу 300 граммов.

Данные клинические случаи демонстрируют особенность течения целиакии у детей раннего возраста, ассоциированной с кишечной инфекцией и лактазной недостаточностью. Коморбидные состояния затрудняли своевременную диагностику и лечение целиакии.

Таким образом, диагностика целиакии проводится по совокупности кишечных (диарея, полифекалия, стеаторея, анорексия) и внекишечных проявлений (дерматоз Дюринга, артропатии, аутизм, аллопеция), результатов гистологического исследования слизистой оболочки тонкой кишки (в виде атрофии ворсинок, углубления крипт, лимфоплазмочитарной инфильтрации, повышенной митотической активности эпителия слизистой оболочки тонкой кишки), серологических маркеров (наличие антител к глиадину, тканевой трансглутаминазе, дезаминированным пептидам глиадина и эндомизию), HLA-типирования. Для своевременной верификации диагноза необходим тщательный анализ клинико-анамнестических данных в сочетании с поиском причин длительных расстройств пищеварения у детей. Динамическое наблюдение пациентов с целиакией должно включать контроль соблюдения безглютеновой диеты, уровня серологических маркеров, при необходимости — проведение дополнительных методов исследований для раннего выявления коморбидной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дорощев Э. Ф. Целиакия и ее внекишечные проявления / Э. Ф. Дорощев, Н. Н. Руденко // Новости медицины и фармации. — 2012. — № 434. — С. 23–26.
2. Захарова И. Н. Целиакия у детей: решенные и нерешенные проблемы этиопатогенеза / И. Н. Захарова, Т. С. Боровик, Е. А. Рославцева // Вопросы совр. педиатрии. — 2011. — № 4. — С. 30–34.
3. Про затвердження протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей : наказ МОЗ України № 438 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
4. Целиакия у дітей / под ред. С. В. Бельмера и М. О. Ревновой. — Москва : Медпрактика-М, 2010. — 392 с.

5. Admou B. Atypical celiac disease: from recognizing to managing / B. Admou, L. Essaadouni, K. Krati // *Gastroenterol. Res. Pract.* — 2012. — P. 637—687.
6. Armstrong M. J. Advances in Coeliac Disease / M. J. Armstrong, V. S. Hegade, G. Robins // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2012. — № 28(2). — P. 104—112.
7. Coeliac disease. Clinical guidelines CG86. May 2009 [Electronic resource] <http://www.nice.org.uk/CG86>. — Title from screen.
8. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report / K. Giersiepen, M. Leigemann, N. Stuhldreher [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2012. — № 54 (2). — P. 229—241.
9. Farrell R. J. Celiac Disease and Refractory Celiac Disease / R. J. Farrell, C. P. Kelly // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.* — Ninth Edition. Elsevier Inc. — 2010. — № 2. — P. 1797—1820.
10. HLA-DQ genotyping combined with serological markers for the diagnosis of celiac disease: is intestinal biopsy still mandatory? / H. Clouzeau-Girard, L. Rebouissoix, J. L. Taupin [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2011. — № 52 (6). — P. 729—733.
11. Husby S. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease / S. Husby, S. Koletzko, I. R. Korponay-Szabo [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2012. — № 54. — P. 136—160.
12. Intestinal deposits of anti-tissue transglutaminase IgA in childhood celiac disease / M. Maglio, A. Tosco, R. Auricchio [et al.] // *Dig Liver Dis.* — 2011. — № 43 (8). — P. 604—608.

Клінічні особливості целиакії у дітей раннього віку

О.С. Чернишова¹, І.Г. Самойленко¹, Д.С. Хапченкова¹, Д.В. Яковенко²

¹Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, м. Лиман, Україна

²КМУ ДТМО, м. Краматорськ, Україна

У статті наведені дані про поширеність, клінічні форми та прояви, методи діагностики та лікування целиакії. Описані власні клінічні спостереження дітей раннього віку з целиакією, асоційованою з лактазною недостатністю та кишковою інфекцією.

Ключові слова: діти, целиакія, лактазна недостатність.

Clinical features of celiac disease in infants

O.E. Chernysheva¹, I.G. Samoilenko¹, D.S. Khapchenkova¹, D.V. Yakovenko²

¹Donetsk National Medical University named after M. Gorky

²СМІ СТМУ, Краматорск, Ukraine (Communal Medical Institution «Children's Territorial Medical Union»)

The article presents information about the prevalence, clinical forms and manifestations, diagnosis and treatment of celiac disease. Own clinical observations of young children with celiac disease in combination with a lactase deficiency and intestinal infection of klebsiella's etiology are described.

Key words: infants, celiac disease, lactase deficiency.

Сведения об авторах:

Чернышева Ольга Евгеньевна — к. мед. н., доц., зав. каф. педиатрии, неонатологии и детских инфекций КМУ ДТМО. Адрес: г. Краматорск, ул. Вознесенского, 20.

Самойленко Ирина Григорьевна — к. мед. н., доц. каф. педиатрии, неонатологии и детских инфекций КМУ ДТМО. Адрес: г. Краматорск, ул. Вознесенского, 20.

Хапченкова Дарья Сергеевна — аспирант кафедры педиатрии, неонатологии и детских инфекций КМУ ДТМО. Адрес: г. Краматорск, ул. Вознесенского, 20.

Яковенко Дмитрий Вадимович — ассистент каф. педиатрии, неонатологии и детских инфекций, заведующий детским инфекционным отделением №2 КМУ ДТМО.

Адрес: г. Краматорск, ул. Вознесенского, 20.

Статья поступила в редакцию 9.06.2016 г.