

Ушакова Р.А., Куткова М.Н., Жукова Д.И., Камбур М.А.,
Куприн С.С., Шеина О.П.

Клинико-эпидемиологическая характеристика целиакии у детей в современных условиях

ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург. МАУ «Детская городская клиническая больница №9», г. Екатеринбург. МАУ ДГКБ №11, г. Екатеринбург

Ushakova R.A., Kutkova M.N., Zhukova D.I., Cambur M.A., Kuprin S.S., Sheina O.P.

Clinical and epidemiological characteristics of celiac disease in children in modern conditions

Резюме

Проведен анализ 30 историй болезни детей в возрасте 1-16 лет, имеющих диагноз целиакия. Наиболее частые проявления заболевания наблюдались со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе, метеоризм, нарушение аппетита и хроническая диарея. Была обнаружена прямая корреляционная связь между симптомами и изменениями в биоптате слизистой тонкой кишки.

Ключевые слова: целиакия, глютен, гистология кишечного биоптата, диарея

Summary

30 case histories were studied and clinical and laboratory parameters were evaluated, as well as the results of studies in children 1-16 years with a diagnosis of celiac disease. The most frequent manifestations of the disease were observed on the part of the gastrointestinal tract. The leading symptoms were abdominal pain, flatulence, anorexia and chronic diarrhea. A correlation was found between these symptoms and changes in the biopsy specimen of the small intestine.

Key words: celiac disease, gluten, histology of biopsy, diarrhea

Введение

Целиакия является наиболее изученной проблемой синдрома мальабсорбции и диагностируется на территории Российской Федерации с частотой 1:100-1:250 случаев [1]. Заболевание характеризуется сочетанием признаков глютензависимой энтеропатии с проявлениями

клинических симптомов со стороны других органов и систем. В последние годы преобладают малосимптомные и латентные формы болезни над клинически манифестными вариантами её течения. Согласно исследованиям R. Logan в 1991 г., в Европе соотношение диагностированных и не диагностированных случаев целиакии находится на уровне от 1:5 до 1:13 эпизодов. Таким образом, эпидемиология целиакии может быть представлена в виде «айсберга», где верхушкой являются диагностированные случаи болезни, а базовая основная часть скрывается под толщей синдрома мальабсорбции и остаётся не диагностированной (рис. 1) [2].

Целиакия возникает вследствие активации клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа на употребление глютенов пшеницы, ржи, ячменя и (редко) овса у людей, генетически предрасположенных к заболеванию. Клинический дебют целиакии проявляется во взаимодействии токсичных олигопептидов, содержащих пролин и глютамин, с антигенами главного комплекса гистосовместимости MCH-II HLA-DQ2.5 и HLA-DQ8, расположенных на 6p21 хромосоме [1, 3, 4]. Доказано, что гаплотип HLA-DQ2.5 выявляется у 90-95% пациентов, HLA-DQ8 – соответственно у 5-10% больных. От-



Рис. 1. Относительная величина клинических проявлений целиакии

существование в генотипе типичных для целиакии аллелей не допускает формирования данного заболевания. Среди ближайших родственников больного частота целиакии составляет 20%, а конкордантность среди монозиготных близнецов достигает 86% [1, 5]. Тканевая трансглутаминаза (тТГ) играет ключевую роль в патогенезе болезни, так как она путем деамидирования белка глиадина приводит к выраженному пролиферативному ответу глиадин-специфических Т-клеток, которые принимают участие в иммунном воспалении слизистой тонкого кишечника с дальнейшей активацией В-лимфоцитов у пациентов, имеющих экспрессию антигенов HLA-DQ2 или HLA-DQ8 [4].

Цель исследования: проанализировать реализацию программ диагностики целиакии в современных условиях взаимодействия амбулаторно-поликлинического и стационарного этапов оказания медицинской помощи детям.

Материалы и методы

Нами проведен ретроспективный анализ 30 историй болезни пациентов, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение МАУ ДГКБ №9 г. Екатеринбург с 2014 г. по 2017 г. Критериями включения стали дети в возрасте 1-16 лет, имеющие диагноз целиакия. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов прикладных программ Excel и Statistica 6,0. Применяли методы описательной статистики с вычислением среднего арифметического (M), стандартного отклонения (σ), ошибки среднего (m) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Сравнительный анализ качественных и количественных признаков в двух независимых группах проводили с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) и двухвыборочного t -критерия.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования нами установлен средний возраст пациентов, обратившихся в стационар, который составил 7 лет, а средний возраст манифестации целиакии – 4,2 года. Частота встречаемости целиакии у мальчиков и девочек равнялась 47% и 53% соответственно. Наиболее частыми проявлениями заболевания были общие симптомы, как задержка физического развития у 22 (73%) детей, синдромы астено-вегетативный у 15 (50%) и интоксикационный у 16 (53%) больных. Синдромокомплекс проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта в виде болей в животе у 24 (80%) и метеоризма у 25 (83%) пациентов, а со стороны кожного покрова в виде атопического дерматита у 10 (33%) детей встречается в описаниях других авторов [4, 5]. У четырех больных (13%) отмечались нарушения сна и головные боли. В 27% случаев целиакия сочеталась с проявлениями железодефицитной анемии. Дефицитная анемия часто сопровождается синдромом мальабсорбции, а по данным некоторых исследователей она может быть единственным клиническим маркером целиакии как у детей, так и у взрослых [4].

Учитывая наличие совокупности общеклинических

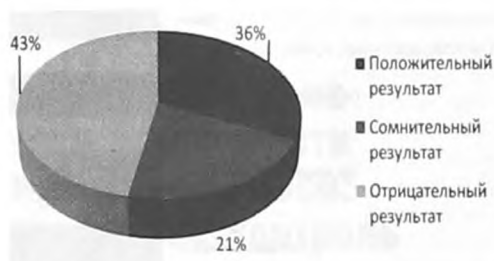


Рис. 2. Результаты эзофагофиброгастродуоденоскопии (%)

синдромов на фоне функциональных нарушений кишечника в виде болевого синдрома и метеоризма, дети были госпитализированы в гастроэнтерологическое отделение с целью уточнения причины болезни. В протоколе обследования применяли методы эзофагофиброгастродуоденоскопии (ЭФГДС), гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки 12-перстной кишки, в сыворотке крови определяли титр антител к деамидированным пептидам глиадина класса IgA и IgG, антитела к тканевой трансглутаминазе (anti-tTG), проводили генетическое типирование.

Метод ЭФГДС был использован у 53% пациентов, а при морфологическом исследовании биоптатов слизистой начального отдела тонкого кишечника выявили 36% положительных результатов, в 21% случаев диагноз целиакии был сомнителен (рис. 2.)

В рассмотренных нами историях болезни диагностику целиакии проводили до перевода детей на аглютеновую диету, в том числе серологические исследования. Показатели уровня антител к тканевой трансглутаминазе (anti-tTG) в двух случаях из 13 (15,4%), а также специфических антител IgA (46,1%) и IgG (83,3%) превышали значения нормы. Существует мнение, что серологическую диагностику, которая проводится с целью скрининга, не следует считать достоверным методом определения целиакии, так как известны случаи, когда на фоне безглютеновой диеты можно получить ложноотрицательные результаты, а при некоторых аутоиммунных, онкологических, воспалительных либо аллергических заболеваниях кишечника возможны ложноположительные результаты [1]. Генетическое исследование с целью выявления гаплотипов HLA-DQ2/DQ8 показало положительные результаты у четырех пациентов. У двух детей диагноз целиакии был подтвержден гистологически.

Положительные результаты серологического исследования должны подкрепляться результатами морфологического изучения материалов биопсии начального отдела тонкого кишечника, полученных при проведении ЭФГДС [1]. Гистологическое исследование слизистой 12-перстной кишки (ДПК) является «золотым стандартом» диагностики целиакии. По материалам морфобиопсии слизистой ДПК выявляли гиперплазию крипт в 42,8% случаев, атрофию ворсин – 50,0%, увеличение числа межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) зафиксировали в 64,3% наблюдений (рис. 3).

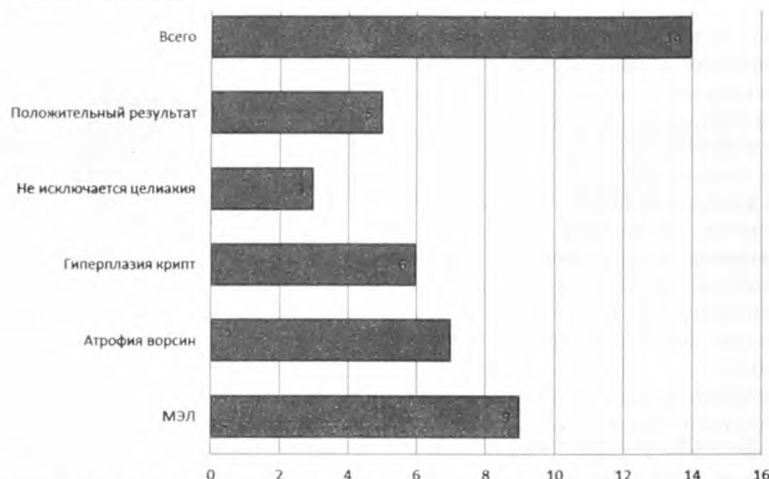


Рис. 3. Результаты гистологических исследований материалов биопсии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (абс. величина)

Метод гистологического исследования кишечного биоптата подтверждает значимость его применения в качестве базового элемента доказательности. Обнаружена умеренная прямая зависимость ($r=0,61$) между степенью проявления клинических симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта и результатами гистологического исследования биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки. Это позволяет практикующему врачу не только установить диагноз целиакии, но и дифференцировать его с другими причинами хронического воспаления кишечника. Совокупность серологических данных и результатов гистологического исследования повышает достоверность диагноза при условии, что эти методы применяются на фоне употребления ребенком обычного количества глютеносодержащих продуктов, т.е. до назначения ему лечебной диеты.

Следует признать, что атипичные проявления целиакии представлены также в материалах других исследователей, а описанные ими синдромы во многом соотносятся с результатами нашей работы [4, 5, 6]. Однако, такие клиничко-лабораторные признаки, как белково-энергетическая недостаточность, обнаруженная у 17% пациентов, против 54,2% по данным других авторов, а

также наследственная предрасположенность, выявленная только в 20% случаев, регистрировались нами достоверно реже.

Заключение

Таким образом, многообразие внекишечных проявлений целиакии значительно затрудняет своевременное проведение диагностических процедур, а поздняя диагностика болезни и отсутствие адекватной диетотерапии ухудшают качество жизни пациентов, увеличивают риск формирования серьезных осложнений. Успешное взаимодействие педиатрических служб на этапах оказания стационарной и амбулаторной помощи детям позволяет проводить качественное обследование и коррекцию патологических нарушений, а также планировать дальнейшее наблюдение ребенка с целиакией на участке. ■

Ушакова Р.А., Куткова М.Н., Жукова Д.И., Камбур М.А., Курпин С.С., Шеина О.П., ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург. МАУ «Детская городская клиническая больница №9», г. Екатеринбург, МАУ ДГКБ №11, г. Екатеринбург

Литература:

1. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Целиакия у детей [Электронный ресурс] – Москва, 2016. – Режим доступа: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_celik.pdf.
2. Lancet. An iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands. – 1999, Mar 6; 353(9155): 813-4.
3. Глобальные практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Ассоциации. – Milwaukee, 2016 г. – <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf>
4. П.В. Шумилов, Ю.Г. Мухина. Современные представления о патогенетических механизмах целиакии: определяющая роль в клинических вариантах течения. – Педиатрия, 2016: 95(6): 110-121.
5. В. Е. Ягур, Н. В. Капралов, Н. Ю. Достанко, А. В. Полянская. Целиакия. Клинический обзор. – Медицинский журнал, Минск, 2016: 3: 49-52.
6. И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, И.А. Вильцанюк. Целиакия. Врачебная тактика в свете новых клинических рекомендаций. – Крымский терапевтический журнал, 2015: 25(2); 24-30.