

Таблица 4  
Количественные характеристики обсеменения грудного молока в контрольной группе и у женщин с контаминированным молоком (lg)

Микроорганизмы	M±m	
	Женщины с контаминированным грудным молоком (n=148)	Контрольная группа (n=40)
<i>S. mitis</i>	2,1±0,5; p>0,05	1,3±0,9
<i>S. warneri</i>	3,0±0,5; p<0,01	1,0±0,4
<i>Candida</i>	2,0±0,7; p<0,01	-
<i>S. haemolyticus</i>	3,6±0,6; p<0,01	-
<i>Enterococcus</i>	2,8±0,9; p<0,01	-
<i>Klebsiella</i>	2,1±0,5; p<0,01	-
<i>Micrococcus</i>	3,63±0,7; p<0,01	1,0±0,4
<i>S. aureus</i>	2,75±0,21; p<0,01	-
<i>E. coli</i>	1,05±0,15; p<0,01	-

Примечание: p – статистическая значимость различий с показателями контрольной группы.

3. Мазанкова Л.Н., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Концептуальный подход к назначению пробиотиков-синбиотиков у детей // Детские инфекции. – 2010. – Т. 9. №4. – С.27-32.

4. Макаров В.К. Инфекционные болезни: диагностика: дифференциальная диагностика, иммунотерапия. – Тверь, 2001. – 260 с.

5. Студеникин М.Я. Проблемы иммунологии в педиатрии // Рос. мед. вестник. – 1998. – Т. 3. №2. – С.14-16.

6. Учайкин В.Ф., Зверев В.В. Роль инфекции в соматической патологии у детей // Вестник РАМН. – 2000. – №11. – С.40-47.

7. Larsen A.A., Stegger M, Bocher S. Emergence and characterization of community-associated methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* infections in Denmark // J. Clin. Microbiol. – 2009. – Vol. 47. – P.73-78.

**Информация об авторах:** 672090, г. Чита, ул. Бабушкина, д.46, 2ой корпус ЧГМА, кафедра микробиологии с вирусологией и иммунологией, тел. (3022) 35-28-60, e-mail: svetlana290308@mail.ru, Калинина Светлана Валерьевна – ассистент; Шевчук Евгения Александровна – врач-бактериолог, заведующая лабораторией.

© РЕШЕТНИК Л.А., АНЦИФЕРОВА О.В. – 2011  
УДК 616. 34.577.15-097. 547.962.7-053.3/1.7

## ЦЕЛИАКИЯ. РЕЗУЛЬТАТЫ СЕРОЛОГИЧЕСКОГО СКРИНИНГА У НАСЕЛЕНИЯ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Любовь Александровна Решетник<sup>1</sup>, Оксана Викторовна Анциферова<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра детских болезней, зав – д.м.н., проф. Л.А. Решетник; <sup>2</sup>Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр, гл. врач – к.м.н. И.В. Ушаков)

**Резюме.** В статье представлены результаты селективного серологического скрининга на антитела к глютену и к тканевой трансглутаминазе. Обследовано 1441 ребенок и 1402 взрослых. Положительные результаты серологических маркеров целиакии получены у 27,1% детей и у 19,3% взрослых. В селективной выборке целиакия у детей встречается с частотой 1:18, у взрослых 1:31. С возрастом формируется толерантность к глютену, в связи с чем количество положительных маркеров, выявляемых у детей после 3 лет, снижается.

**Ключевые слова:** целиакия, антитела, глиадин, глютен, тканевая трансглутаминаза.

## CELIAC DISEASE, THE RESULTS OF SEROLOGICAL SCREENING IN POPULATION OF IRKUTSK REGION

L.A. Reshetnik<sup>1</sup>, O.V. Antsiferova<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University, <sup>2</sup>Irkutsk Regional Clinical Advisory Diagnostic Center)

**Summary.** In the paper are presented the results of serological screening for the presence of antibodies to gliadin and tissular transglutaminase. There have been investigated 1441 children and 1402 adult patients. The positive results of serological markers have been obtained in 27,1% children and in 19,3% adult patients. A number of positive values is reliably higher in children, than in adults. The tolerance to gliadine is formed with age, in this connection a number of positive markers, revealing in children after 3 years, is reduced.

**Key words:** celiac disease, antibodies, gliadine, tissular transglutaminase, tolerance.

Целиакия (МКБ X – K90.0) – хроническое алиментарно-зависимое заболевание, характеризующееся непереносимостью глютена (нерастворимого в воде комплекса белков клейковины злаковых). Токсичными для больных целиакией являются проламины – спирторастворимые фракции протеинов, а именно: глиадин пшеницы, секалин ржи и хордеин ячменя. У больного в ответ на действие глютена развивается обратимая атрофия слизистой оболочки тонкой кишки с формированием синдрома мальабсорбции и исчезновением повреждений после полного устранения глютеносодержащих продуктов из пищи [1,9].

В основе развития болезни лежат активные иммунологические процессы, инициатором которых является глютен, связывающийся с рецепторами эпителиоцитов. У больных целиакией определяется генетическая предрасположенность по системе HLA: у 90-95% гетеродимеры DQ2, у 5-10% гетеродимеры DQ8. Эти процессы происходят в собственной пластинке слизистой оболочки (*lamina propria*) тонкой кишки. Поступление глютена в кишечник стимулирует выработку специфических антител (АТ), таких как антиглиадиновые

(АГА) классов Ig A, Ig G, эндомизийные (ЕМА), тканевые трансглутаминазные (тТГ), которые могут использоваться как серологические маркеры зарождающейся иммунологической реакции [2].

Частота целиакии предположительно составляет 0,03% в популяции и значительно варьирует в различных регионах планеты, колебания показателей в Европе соответствуют: 1:300 в Западной Ирландии, 1:267 в Швеции, 1:476 в Австрии, 4,6:1000 в Италии, 1:10000 в Дании. Целиакия является редким заболеванием среди жителей Юго-Восточной Азии и Африки, использующих основную злаковую культуру, не содержащую глютена – рис [2,11].

Распространенность в России не изучена и предположительно составляет 1:1000. Истинная частота заболевания значительно выше, так как большая часть больных не выявляется из-за плохо поставленной диагностики [1,3]. Среди родственников больных целиакией (Англия) распространенность составляет 1:10 (аутосомно-доминантный тип наследования).

При целиакии, как правило, имеет место поздняя диа-

гностика заболевания, из-за многообразия симптомов и их неспецифичности. Основными клиническими детерминантами целиакии являются: отставание массы тела и роста, объемный, зловонный стул более 2 раз в сутки, увеличение окружности живота, стойкий метеоризм, неопределенные боли в животе после еды, боли в костях, множественный кариес, переломы костей, беспокойный сон, раздражительность и гневливость, атопический и герпетиформный дерматит, анемия. Дополнительными симптомами целиакии могут быть частые простудные заболевания, повышенная утомляемость, мышечная гипотония, повторяющиеся парестезии и мышечные судороги, нарушение менструального цикла у женщин, бесплодие у лиц обоего пола, нарушение сумеречного зрения, кожный зуд, выпадение волос и алопеция, витилиго, сахарный диабет и др. Соответственно такие пациенты наблюдаются у разных специалистов [4,5,9].

Нарушение процессов всасывания пищи приводит к дефициту белка, кальция, железа и других макро и микроэлементов, гиповитаминозу. Аутоиммунные заболевания при целиакии встречаются в 10 раз чаще, чем в популяции. Целиакия на фоне аутоиммунной патологии, как правило, протекает легче, поэтому аутоиммунное заболевание диагностируют первым [7,12]. Онкологические заболевания желудочно-кишечного тракта формируются позднее [8,10].

Проведение эпидемиологических (скрининговых) программ для установления истинной распространенности целиакии может иметь большое значение в профилактике широкого спектра алиментарно зависимых состояний, а также хронических инвалидизирующих, аутоиммунных и онкологических болезней.

Цель исследования: на основе селективного иммунологического скрининга и клинико-морфологической диагностики выявить латентные формы целиакии и оценить значимость серологических маркеров у населения Иркутской области.

### Материалы и методы

В течение 7 лет в Иркутском областном клиническом консультативно-диагностическом центре проводятся лабораторные определения АТ к глиадину (АГА Ig A, Ig G) и к тканевой трансглутаминазе (тТГ Ig A, Ig G) методом иммуноферментного анализа с помощью тест систем Alegria.

Пациенты направлялись из лечебных учреждений города и области, с различными предварительными диагнозами. Всего было обследовано 1441 ребенок в возрасте от 6 месяцев до 17 лет (749 мальчиков и 692 девочки) и 1402 человека от 18 лет и старше (468 мужчин и 934 женщины). Все пациенты выражали добровольное информированное согласие на использование их данных для научного анализа.

Статистический анализ полученных результатов проведен традиционными методами: рассчитывался удельный вес в процентах, доверительный интервал в пределах 95%(ДИ), статистическая значимость различий по z-критерию. Расчеты проводились с помощью пакета прикладных программ «MS Excel for Windows», Statistica 6.0. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждения

Положительные результаты серологических маркеров получены у 390 детей (27,06%) и у 271 взрослого (19,3%). Количество положительных значений среди детей статистически значимо выше, чем у взрослых (соответственно 27,06% [ДИ 24,8- 29,4] и 19,3% [ДИ 17,3-21,4] ( $p<0,001$ ,  $z=4,4$ )).

Появление АГА при целиакии в настоящее время объясняют обычной иммунной реакцией и связывают с повышенной проницаемостью кишечника для макромолекул, характерной для целиакии [5,6]. Структура Fab фрагмента иммуноглобулинов Ig G объясняет их участие в неспецифических защитных реакциях, в частности, позволяет служить медиаторами воспаления, что заметно снижает их специфичность. По этой причине частота выявления АГА Ig G составила 85,89% от всех детей с положительными тестами и это в 2 раз чаще, чем у взрослых ( $p<0,001$ ,  $z=6,9$ ) и в 4-9 раз чаще, чем других антител у детей ( $p<0,001$ ,  $z=14,9$ ). Выборка об-

следованных была достаточно разнородной. Можно думать, что повышенная проницаемость кишечной стенки в раннем возрасте сопровождается реакцией кишечника на глютен и это обстоятельство сопровождается симптомами сходными с целиакией, без генетической предрасположенности.

Специфичность и чувствительность АГА Ig A считается на уровне 91,8-93,6% и выше, а обнаружение их является доказательством целиакии. Но у детей нарушение регуляторных функций Т-лимфоцитов ведет к недостаточности синтеза Ig A, селективный их дефицит стойко ассоциирован с целиакией и считается высоким [2,5,12]. По этой причине АГА Ig A обнаружены только у 78 (20%) детей и это в 4 раза меньше, чем АГА IgG ( $p<0,001$ ,  $z=9,7$ ) и в 2 раза чем у взрослых – 45,39% ( $p<0,001$ ,  $z=8,8$ ). У взрослых АГА IgA и АГА IgG встречаются с одинаковой частотой и статистической значимости разницы между ними нет.

Таблица 1

Количество и разновидности положительных антител к глиадину у детей и взрослых

Классы АТ	Взрослые (n=271)			Дети (n=390)		
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
Ig A тТГ	29	<b>10,70%</b>	7,3-14,6	34	<b>8,72%</b>	6,1-11,7* (z=2,7)
Ig G тТГ	68	<b>25,09%</b>	20,1-30,4	75	<b>19,23%</b>	15,5-23,3** (z=3,3)
Ig G АГА	135	<b>49,82%</b>	43,9-55,8	335	<b>85,89%</b>	82,3-89,2** (z=6,9)
Ig A АГА	123	<b>45,39%</b>	39,5-51,3	78	<b>20%</b>	16,2-24,1** (z=8,8)

Примечание: \* $p<0,01$ , \*\* $p<0,001$ .

При целиакии модифицированные формы глиадина формируются как новый антигенный эпитоп и в дальнейшем презентуются на мембране клеток. Следствием данных процессов является активация макрофагов и мезенхимальных клеток собственной пластинки слизистой тонкого кишечника, с изменением ее структуры и дополнительным образованием тканевой трансглутаминазы (тТГ). Тканевая трансглутаминаза является многофункциональным ферментом и включается в процессы клеточной регуляции роста, дифференцировки и апоптоза. Антитела к тТГ ингибируют трансформирующий фактор роста- $\beta$ , в результате чего подавляется дифференцировка эпителиальных клеток. Обнаружение этого класса АТ является наиболее достоверным серологическим маркером целиакии [4]. При назначении антиглиадиновой диеты прекращается поступление субстрата для тТГ, а структурное восстановление собственной пластинки слизистой тонкой кишки ведет к прекращению выработки аутоантител. По этой причине признано, что тТГ и ЕМА являются маркерами не леченной целиакии.

Антитела к тТГ класса – IgG найдены у 25,09% взрослых и 19,23% детей, т.о. у взрослых они выявлялись чаще, чем у детей ( $p<0,001$ ,  $z=3,3$ ). Объяснить это можно тем, что среди взрослых не было пациентов, соблюдающих абсолютную безглютеновую диету, в то время как у детей родители начинают выполнять рекомендации по лечебному питанию. Однако строгое исключение глютена из питания надолго дети не выдерживают и при купировании симптомов заболевания нарушают диету. Среди обследованных детей только в 3 семьях выполняется строгая безглютеновая диета.

Нужно учитывать, что у детей до 2 лет (12% среди обследованных) может быть нарушена выработка аутоантител, связанная с неокончательным созреванием компонентов системы комплемента [2,5]. Этот факт отражается на достоверности получаемых результатов и снижает эффективность использования тТГ-теста в этой группе пациентов, которая представляет самую ответственную группу больных целиакией.

Антитела классов IgA тТГ обнаружены у 8,72% детей и 10,70% взрослых ( $p<0,01$ ,  $z=2,7$ ). По выше названной причине у взрослых гА к тТГ выявляются статистически значимо чаще, чем у детей. Антитела этого класса среди 4 определялись с наименьшей частотой, что объясняется их селективным дефицитом при целиакии ( $p<0,001$ ,  $z=4,1$ ).

Клинический дебют целиакии приходится на второе полугодие первого года жизни, когда в питание ребенка начинают поступать глютеносодержащие продукты в качестве блюд прикорма. С возрастом острота симптомов непереносимо-

сти глютена уменьшается и приобретает латентные формы. В этой связи мы предприняли попытку проанализировать удельный вес пациентов с положительными серологическими тестами на глютен от числа обследованных в зависимости от возраста. Для анализа взяты АГА IgG, выявляемый с наибольшей частотой.

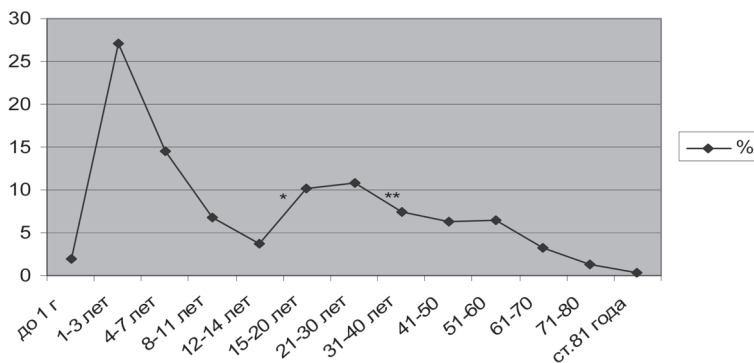


Рис. 1. Возрастная динамика удельного веса пациентов с положительными антителами к глютену.

Как видно на рис.1, в возрасте от 1-3 лет число детей с положительными тестами наибольшее и составляет 27,1% от обследованных данной возрастной группы, в дошкольном возрасте (4-7 лет) удельный вес их уменьшается почти в 2 раза, безглютеновая диета, разницы между ними нет – 14,52% ( $p < 0,001$ ,  $z = 5,1$ ), статистически значимо убывая в 8-11 лет – 6,81% ( $p < 0,001$ ,  $z = 4,5$ ). В 12-14 лет число в детей с положительными тестами наименьшее – 3,78% ( $p < 0,001$ ,  $z = 4,7$ ). В дальнейшем, возрасте 15-20 лет и в 20-30 лет удельный вес лиц с положительными тестами почти вдвое возрастает в сравнении с предыдущим возрастным периодом и определяется с наибольшей частотой среди взрослых – 10,1-10,4% ( $p < 0,001$ ,  $z = 4,7$ ). От 30-60 лет число пациентов с положительными антителами к глиадину составляет соответственно: 7,41-6,35-6,51%, (статистически значимых различий нет), но с предыдущим возрастным отрезком их статистически значимо меньше ( $p < 0,01$ ,  $z = 3,1$ ). После 60 лет их становится еще меньше – 3,18% ( $p < 0,01$ ,  $z = 3,1$ ); после 70 лет – 1,21% ( $p < 0,001$ ,  $z = 3,3$ ). Проведенный нами анализ возрастных различий в количестве пациентов с антителами к глиадину позволяет предполагать, что неблагоприятная реакция кишечника на глютен связана с повышенной проницаемостью кишечной стенки у младенцев и детей раннего возраста. С уменьшением проницаемости кишечной стенки и повышением активности ферментов с возрастом формируется толерантность к глютену.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бельмер СВ., Мухина Ю.Г., Зверьков И.В., Курганева Е.К. Детская гастроэнтерология // Болезни органов пищеварения. – 2003. – С.10-15.
2. Вохмянина Н.В. Современное представление о целиакии. – СПб., 2009. – 149 с.
3. Древаль Д.А., Красногорский И.Н., Ревнова М.О. и др. Атопический дерматит и глютенная энтеропатия у детей // Аллергология. – 2002. – №1. – С.30-36.
4. Коровина Н.А., Захарова И.М., Бережная И.В. Целиакия: возможности диагностики и лечения у детей // Русский медицинский журнал. – 2004. – №13. – С.786-789.
5. Крумс Л.М., Парфенов А.И., Кондратьева О.А. и др. Болезни зубов и остеопороз могут служить ключами к диагностике целиакии // Терапевтический архив. – 2006. – №2. – С.64-66.
6. Кузнецова А.А., Ревнова М.О., Наточин Ю.В. Водно-солевой обмен и функции почек у детей при целиакии и хроническом гастроудените // Педиатрия имени

Серологические маркеры являются скрининговыми тестами, позволяющими вычленив пациентов, нуждающихся в более подробном обследовании, и не могут быть основанием для постановки окончательного диагноза целиакии. «Золотым стандартом» диагностики целиакии является морфологическое исследование биоптата тощей кишки. Морфология целиакии требует морфометрии, обучение специальным знаниям и навыкам и даже при клинически выраженной форме болезни, к сожалению, морфологическое подтверждение мы получаем не всегда.

На морфологическое исследование были направлены все 390 детей. У 60 (15,38%) детей целиакия подтверждена гистологически. Морфологическое подтверждение диагноза целиакии у взрослых получено у 45 (16,61%) из 271 лиц с положительными серологическими тестами. Совокупность клинических, иммунологических и морфологических результатов позволила диагноз целиакии поставить 80 детям и безглютеновая диетотерапия способствовала купированию отдельных симптомов болезни (наблюдение продолжается). У взрослых диагноз целиакии выставлен 45 пациентам с подтвержденной морфологией.

По результатам селективного скрининга целиакия у населения Иркутской области выявляется с частотой 1:18 у детей и 1:31 – у взрослых. Эти детерминанты приближаются к показателям, полученным при обследовании детей в стационарах в Бразилии, среди детей в регионе Сахары и взрослых Новой Зеландии.

Таким образом, у детей, направленных в Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр с подозрением на целиакию, синдромом мальабсорбции, атопический дерматит, гипотрофию, с гастритом, бронхиальной астмой, рахитом, крапивницей, витилиго и др. положительные антитела к глиадину выявляются у 27,1%. У взрослых частота выявления серологических маркеров целиакии составляет 19,3%. У детей чаще других выявлялись АГА IgG (85,89%). Наличие IgA к тТГ, у пациентов с установленным диагнозом целиакии свидетельствуют о несоблюдении ими безглютеновой диеты, либо о неосведомленности по диагнозу целиакии. Для оптимизации диагностики целиакии необходимо обучение морфологов и внедрение генетических методов анализа. Серологическая диагностика целиакии является высокоинформативным методом исследования и необходимо расширить круг показаний для ее применения, основываясь на перечне симптомов болезни, указанных в статье. Вероятно, с возрастом формируется толерантность к глютену, в связи с этим количество положительных маркеров после 3 лет, снижается.

Г.Н.Сперанского. – 2004. – №5. – С.27-30.

7. Ревякина В.А., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А. и др. Оптимизация питания детей с пищевой аллергией, обусловленной непереносимостью злаков // Педиатрия имени Г.Н.Сперанского. – 2004. – №4. – С.48-50.
8. Парфенов А.И., Кондратьева О.А. Нарушение минеральной плотности костной ткани у больных целиакией // Терапевтический архив. – 2006. – №3. – С.85-88.
9. Ревнова М.О. Целиакия у детей: клинические проявления, диагностика, эффективность безглютеновой диеты: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2005. – 39 с.
10. Bucci P, Carile F, Sangianantoni A., et al. Oral aphthous ulcers and dental enamel defects in children with coeliac disease // Acta Paediatr. – 2006. – Vol. 95. №2. – P.203-207.
11. Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet // Am J Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. №10. – P.2356-2359.
12. Heel D.A., West J. Recent advances in coeliac disease // Gut. – 2006. – Vol. 55. – P.1037-1046.

**Информация об авторах:** 664009, г. Иркутск, ул. Советская, 57, ИМДКБ, кафедра детских болезней, тел. (3952) 290772, Решетник Любовь Александровна – заведующая кафедрой, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации; Анциферова Оксана Викторовна – врач-педиатр