

К вопросу о дифференциальной диагностике целиакии и аллергической энтеропатии у детей

Е.А.Рославцева¹, Ю.А.Лысиков², Т.Э.Боровик¹, А.С.Потапов¹, Т.Е.Лаврова¹, Е.В.Яцык¹

¹Научный центр здоровья детей РАМН, Москва;

²НИИ питания РАМН, Москва

При аллергической энтеропатии (гастроинтестинальной форме пищевой аллергии) у детей часто наблюдается клиническая симптоматика, сходная с проявлениями целиакии (длительная диарея и другие диспепсические симптомы, нутритивная недостаточность), сенсibilизация к глютену и ряду других пищевых аллергенов, однако прогноз этих заболеваний различен. С целью уточнения их дифференциально-диагностических критериев обследовано 38 детей с аллергической энтеропатией и 72 больных с целиакией на разных сроках соблюдения безглютеновой диеты. Основным дифференциально-диагностическим критерием аллергической энтеропатии по сравнению с целиакией может служить отсутствие динамики морфометрических параметров слизистой оболочки тонкой кишки и титров антител к глютену в зависимости от наличия или отсутствия глютена в рационе. Спустя несколько месяцев после назначения безглютеновой диеты дифференциальный диагноз между аллергической энтеропатией и целиакией затруднителен, однако в некоторых случаях возможен с помощью анализа морфометрических показателей слизистой оболочки с учетом длительности диеты.

Ключевые слова: целиакия, пищевая аллергия, дифференциальная диагностика

On differential diagnosis of celiac disease and allergic enteropathy in children

E.A.Roslavtseva¹, Yu.A.Lysikov², T.E.Borovik¹, A.S.Potapov¹, T.E.Lavrova¹, E.V.Yatsyk¹

¹Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²Research Institute of Nutrition, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

In allergic enteropathy (gastrointestinal form of food allergy) in children, clinical symptoms can be often observed similar to the signs of celiac disease (persistent diarrhea and other dyspeptic symptoms, nutritive insufficiency), sensitization to gluten and a number of other food allergens, yet the prognosis for these diseases will be different. In order to specify the differential-diagnostic criteria of the latter, 38 children with allergic enteropathy and 72 patients with celiac disease were examined at various terms of their observance of gluten-free diets. The main differential-diagnostic criterion of allergic enteropathy as compared with celiac disease might be the absence of the dynamics of morphometric parameters of the mucous membrane of the small intestine and antibody titers to gluten depending on the presence or absence of gluten in the diet. Several months after administering a gluten-free diet a differential diagnosis of either allergic enteropathy or celiac disease will be difficult to make, in some cases, however, it is possible with the help of an analysis of morphometric indices of the mucous membrane considering the duration of dieting.

Key words: celiac disease, food allergy, differential diagnosis

Группа экспертов ВОЗ определяет целиакию как аутоиммунное заболевание у генетически предрасположенных лиц, протекающее с поражением слизистой оболочки тонкой кишки (Т-клеточно-опосредованная энтеропатия) при воздействии проламинов (спирторастворимых протеинов, богатых глутамином и пролином) некоторых злаковых культур [1]. К последним относят прежде всего глиадин пшеницы, а также секалин ржи, хордеин ячменя [2].

Иммуногенность авенина овса в последнее время подвергается сомнению [3–5].

С нашей точки зрения, целиакия – это заболевание, при котором специфическая атрофическая энтеропатия развивается прежде всего в слизистой оболочке начального отдела тонкой кишки – основной мишени токсического действия глютена. Сущность энтеропатии заключается в том, что после включения в питание ребенка глютена именно в слизистой оболочке начального отдела тонкой кишки происходит полная или частичная атрофия кишечных ворсинок (менее 200 мкм), увеличивается глубина кишечных крипт (более 300 мкм), уплощается поверхностный эпителий, который инфильтрируется большим числом лимфоцитов (более 40%), а в собственной пластинке слизистой оболочки нарастает концентрация плазматических клеток (табл. 1) [6]. Энтеропатия носит адаптивный и обратимый характер и исчезает после

Для корреспонденции:

Рославцева Елена Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62
Телефон: (095) 132-2600

Статья поступила 28.07.2003 г., принята к печати 19.08.2004 г.

Таблица 1. Основные морфологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки, характерные для нелеченой целиакии

- Полная или частичная атрофия ворсинок (высота ворсинок не более 200 мкм)
- Удлинение крипт (более 300 мкм) пропорционально атрофии ворсинок
- Увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов (более 40%)
- Массивная инфильтрация собственной пластинки плазмócитами
- Уплотнение эпителиального пласта на люминальной поверхности

полного исключения из питания продуктов, содержащих глютен.

Диагноз целиакии основывается на выявлении специфических морфологических изменений в биоптате слизистой оболочки тонкой кишки, а также на определении в сыворотке крови антител к глиадину (АГА), ретикулину, эндомиозиуму и тканевой трансглутаминазе [7–10]. В соответствии с обновленными критериями ESPGHAN, для постановки диагноза целиакии достаточно однократного одновременного обнаружения специфических изменений в слизистой оболочке и повышенных титров вышеперечисленных антител, до начала или вскоре после начала применения аглиадиновой диеты. В критерии диагноза входит также улучшение кишечного всасывания, морфологических параметров слизистой оболочки и снижение титров антиглиадиновых и аутоантител под влиянием безглютеновой диеты и ухудшение перечисленных показателей при нагрузках глютенем.

До настоящего времени не существует неинвазивных методов, позволяющих достоверно диагностировать целиакию без проведения гистологического исследования биоптата слизистой оболочки двенадцатиперстной или начального отдела тощей кишки [1, 7, 8]. Чувствительность и специфичность серологических методов в отношении целиакии колеблется от 50% (для АГА класса IgA) до 90–98% (для антител к тканевой трансглутаминазе и эндомиозиуму). Следует подчеркнуть, что их определение используют прежде всего для проведения скрининга целиакии, а также для контроля соблюдения больными безглютеновой диеты [9–12]. Чувствительность и специфичность определения антител к эндомиозиуму и тканевой глутаминазе у детей раннего возраста не уточнены [13, 14].

При типичном течении клиническая картина целиакии является образцом «синдрома мальабсорбции», который развивается у детей раннего возраста после введения в их рацион глютенсодержащих продуктов. У ребенка наблюдается длительная диарея и другие диспепсические симптомы в сочетании с дистрофией, задержкой физического развития, различными «дефицитными» состояниями.

Проведение скрининговых программ иммунодиагностики увеличило частоту встречаемости целиакии в европейских странах примерно на порядок (с 1 случая на 4–12 тыс населения до 1 на 100–300 человек) [15]. Спектр клинических проявлений целиакии в последние два десятилетия изменился и расширился, включив целый ряд внекишечных проявлений (табл. 2) [16–20].

Для обозначения таких состояний введены новые термины:

- «Атипичной» называют целиакию, проявляющуюся внекишечными симптомами. Такая форма чаще наблюдается у детей старшего возраста и взрослых.
- При «молчащей» или «скрытой» (silent) целиакии нет явных клинических проявлений, однако повышен титр специфических антител (к глиадину, эндомиозиуму, тканевой

Таблица 2. Внекишечные проявления нелеченой целиакии

- Низкорослость
- Резистентная железо-, фолиево-, В₁₂-дефицитная анемия, лейкоцитопения, тромбоцитопения
- Геморрагический синдром (дефицит витамина К)
- Нарушения обмена кальция (судорожный синдром, остеопороз, остеомалация, спонтанные переломы, мышечная гипотония)
- Дефекты зубной эмали
- Рецидивирующий афтозный стоматит
- Задержка полового развития, бесплодие, аменорея, повторные выкидыши
- Артро- и миопатии
- Нарушения со стороны ЦНС (апатия, негативизм, депрессия, гипертоническая болезнь, нарушения сна, необъяснимая утомляемость, слабость, плохая успеваемость)
- Повышение уровня печеночных ферментов

трансглутаминазе) и имеются типичные морфологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки. При тщательном клиническом обследовании у них, как правило, выявляют те или иные жалобы или симптомы.

• «Потенциальная» целиакия обозначает состояние, при котором положительны серологические тесты при «нормальной» морфологической картине слизистой оболочки тонкой кишки. Безглютеновая диета таким пациентам не назначается. Показано, что у некоторых из них в дальнейшем в слизистой оболочке развиваются изменения, характерные для целиакии, а судьба остальных неизвестна.

• «Латентная» целиакия имеет место у пациентов, у которых в прошлом была атрофия ворсинок. После курса безглютеновой диеты ворсинки восстанавливались, а при нагрузке глютенем или возвращении к обычному питанию состояние слизистой оболочки заметно «не нарушалось». Известно, что у части таких пациентов спустя несколько лет после введения обычного рациона, содержащего глютен, вновь развивалось гистологическое и клиническое обострение заболевания [21–24].

В 1975 г. финскими исследователями впервые был описан синдром мальабсорбции с атрофией (субатрофией) ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки у детей раннего возраста, который был индуцирован белками коровьего молока и обозначен ими как «непереносимость белков коровьего молока» [25]. Следует заметить, что атрофия кишечных ворсинок (снижение высоты ворсинок до 250–200 и менее мкм) без увеличения глубины крипт имеет место, например, при гипотрофии слизистой оболочки, когда ее общая толщина уменьшается до 350–400 мкм. Такой морфологический тип строения слизистой оболочки (с атрофией ворсинок, но без увеличения глубины крипт) не характерен для нелеченой целиакии.

Впоследствии сходная симптоматика и морфологические изменения слизистой тонкой кишки были описаны у детей в ответ на употребление других пищевых протеинов – рыбы, риса, куриного мяса и яйца, сои, злаковых, в том числе и глютена пшеницы [26–30]. Клиницистам хорошо известны случаи, когда у ребенка имеются клинические проявления мальабсорбции, обнаруживаются антитела к глютену и другим пищевым антигенам, имеется эффект от безглютеновой диеты, однако в слизистой оболочке не обнаруживаются типичных для целиакии изменений.

Среди взрослых, жалующихся на возникновение гастроинтестинальных симптомов после приема злаковых, у 17% была диагностирована целиакия, а у 20% – имелись положи-

тельные кожные пробы на один или несколько злаков. У пациентов без целиакии антитела к тканевой трансглутаминазе и эндомизиуму не обнаруживались ни в одном случае, но в 40% случаев были повышены уровни антител к глиадину [31]. В настоящее время это состояние обозначают названиями «аллергическая энтеропатия» (АЭ), «гастроинтестинальная форма пищевой аллергии», «энтеропатия с повышенной чувствительностью к пище», «протеининдуцированная энтеропатия».

В чем принципиальная разница между целиакией и аллергической энтеропатией, вызванной непереносимостью глютена? Необходимо ли проводить дифференциальную диагностику между ними, ведь в любом случае основным методом лечения является безглютеновая диета?

Принципиальная разница, по нашему мнению, состоит в том, что при истинной целиакии непереносимость глютена является постоянной. Больной нуждается в пожизненном соблюдении строгой безглютеновой диеты, как для предотвращения рецидивов энтеропатии, так и для профилактики возможных осложнений, которые могут включать тяжелейшие аутоиммунные и онкологические заболевания. Вероятность их у больных целиакией, не соблюдающих диету, повышается в сотни раз. Патогенетический механизм формирования аллергической энтеропатии в большинстве случаев связан с реакциями немедленного типа (IgE-/IgG-опосредованными), однако не исключается участие реакций замедленного типа (Т-клеточно-опосредованных). При аллергической энтеропатии, вызванной сенсибилизацией к глютену, белкам коровьего молока или любым другим пищевым протеинам, состояние является транзиторным. С возрастом и после периода элиминации причинно-значимого антигена, его последующее постепенное введение в рацион уже не вызывает клинических проявлений и патологических изменений в слизистой оболочке тонкой кишки, по-видимому, в результате формирования иммунологической толерантности. Совершенно очевидно, что, по крайней мере, некоторые случаи так называемой «потенциальной» и «латентной» целиакии представляют собой не что иное, как транзиторную интолерантность, или аллергическую энтеропатию, индуцированную глютену.

Однако дифференциальная диагностика целиакии и аллергической энтеропатии зачастую является чрезвычайно сложной задачей.

Пациенты и методы

На базе диагностического и гастроэнтерологического отделений НИИ педиатрии НЦЗД РАМН наблюдалось 111 детей, поступавших для уточнения диагноза целиакии.

С целью выделения дифференциально-диагностических критериев целиакии и аллергической энтеропатии мы попытались проанализировать особенности клинической симптоматики и некоторые лабораторные показатели прежде всего у тех детей, диагноз целиакии у которых не подтвердился.

Все дети поступали с жалобами на длительную диарею и/или другие желудочно-кишечные симптомы (боли в животе, увеличение живота, метеоризм, срыгивания и рвота, полифекалия, нарушения аппетита), в сочетании с задержкой физического развития (гипотрофия, отставание в росте),

имевшие место либо на момент обследования, либо в анамнезе, до назначения безглютеновой диеты.

Диагноз основывался на данных эндоскопии, гистологии с морфометрическим исследованием биоптатов слизистой оболочки тощей кишки, определении титров антител класса IgG (иммуноферментным методом) к ряду пищевых антигенов (глютену, белкам коровьего молока, сои, овальбумину куриного яйца и др.), уровня общего IgE, с учетом длительности и строгости соблюдения безглютеновой диеты. У некоторых детей исследования проводились на фоне диагностических нагрузок глютену. На основании обследования у детей основной группы (1) был установлен диагноз гастроинтестинальной или кожно-гастроинтестинальной формы пищевой аллергии (аллергической энтеропатии). В этой группе было 38 детей в возрасте от 2,5 мес до 9 лет. Ряд из них для уточнения диагноза обследовали повторно на разных этапах соблюдения аглиадиновой диеты или нагрузок глютену. Группа сравнения (2) состояла из 73 пациентов с установленным диагнозом целиакии. Критерием установления диагноза целиакии служило наличие клинических признаков стойкой непереносимости глютена и специфических морфологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ клинических симптомов показал, что атопический дерматит (разной степени тяжести) отмечался на момент обследования или в анамнезе у 66% детей с аллергической энтеропатией, тогда как при целиакии – у 19,2%, что соответствует частоте в популяции.

Среди детей, наблюдавшихся в остром периоде заболевания, выраженная степень нутритивной недостаточности была характерна преимущественно для целиакии: гипотрофия III ст. у 80%, задержка роста у 71%, синдром экссудативной энтеропатии с безбелковыми отеками у 27%, анемия I–II ст. у 58%, выраженные нарушения кальциевого обмена – рахит III ст., резкая мышечная гипотония, гипокальциемические судороги, спонтанные переломы костей – у 81% пациентов. Однако в единичных случаях эти симптомы встречались и при аллергической энтеропатии. Синдром экссудативной энтеропатии, считающийся по данным литературы одним из проявлений аллергической энтеропатии (а именно непереносимости белков коровьего молока) у детей раннего возраста, у наших больных не встречался. Анализ некоторых морфометрических показателей с учетом продолжительности аглиадиновой диеты показал следующие результаты (см. табл. 3).

В периоде манифестации целиакии (до назначения безглютеновой диеты) толщина слизистой оболочки тощей кишки была снижена в 80% случаев и в среднем не превышала 500 мкм (гипотрофия слизистой оболочки). При аллергической энтеропатии гипотрофию слизистой оболочки наблюдали лишь в 32%; толщина ее в большинстве случаев превышала 500 мкм. Толщина слизистой оболочки тонкой кишки у больных обеих групп мало изменялась в динамике и не зависела от соблюдения и продолжительности безглютеновой диеты. У всех больных целиакией наблюдали практически полную атрофию ворсинок (в среднем 79 мкм). У боль-

Таблица 3. Морфометрические данные у больных аллергической энтеропатией и целиакией ($M \pm m$)

Основные группы		Параметры слизистой оболочки тонкой кишки			Коэффициент ворсинка/крипта	МЭЛ***, %
		Толщина слизистой оболочки тонкой кишки, мкм	Высота ворсинок, мкм	Глубина крипт, мкм		
Условная норма [29]		500–650	Более 300	Менее 200	Более 1,5	Менее 25
Аллергическая энтеропатия (группа 1)						
1a	Без БГД**, $n = 16$	$542,9 \pm 93,2$ $p^* < 0,1$	$363,1 \pm 88,0$ $p < 0,001$	$184,1 \pm 25,0$ $p < 0,001$	$2,0 \pm 0,6$ $p < 0,001$	$29,3 \pm 16,7$ $p < 0,001$
1b	БГД 5-12 мес, $n = 10$	$545,2 \pm 93,1$ $p < 0,1$	$357,4 \pm 96,2$ $p < 0,05$	$174,2 \pm 18,3$ $p < 0,05$	$2,09 \pm 0,7$ $p < 0,05$	$24,5 \pm 14,7$ $p < 0,001$
1c	Нарушения БГД, $n = 10$	$584,4 \pm 106,3$ $p < 0,1$	$405,4 \pm 87,2$ $p < 0,001$	$179,3 \pm 24,6$ $p < 0,05$	$2,24 \pm 0,39$ $p < 0,001$	$21,8 \pm 8,8$ $p < 0,001$
Целиакия (группа 2)						
2a	Острый период, без БГД, $n = 25$	$473 \pm 16,8$	$79,2 \pm 10,4$	$392,2 \pm 16,9$	$0,23 \pm 0,034$	$75,2 \pm 4,76$
2b	Частичная ремиссия, БГД 2–12 мес, $n = 25$	$465,5 \pm 15,6$	$214,2 \pm 14,2$	$260,8 \pm 14,3$	$0,86 \pm 0,091$	$59,3 \pm 6,87$
2b ₁	Ремиссия, БГД более 12 мес, $n = 15$	$481,0 \pm 22,5$	$291,6 \pm 28,1$	$218,4 \pm 11,5$	$1,38 \pm 0,17$	$60,1 \pm 7,98$
2c	Нарушения БГД, $n = 27$	$488,7 \pm 17,7$	$181,2 \pm 41,7$	$302,7 \pm 39,5$	$0,74 \pm 0,30$	$76,2 \pm 9,65$

Здесь и в табл. 4:

* p – достоверность различий показателей между группами 1a и 2a, 1b и 2b, 1c и 2c, соответственно;

**БГД – безглюдиновая диета;

***МЭЛ – межэпителиальные лимфоциты.

Здесь и в табл. 4:

* p – достоверность различий показателей между группами 1a и 2a, 1b и 2b, 1c и 2c, соответственно;

**БГД – безглютеновая диета;

***МЭЛ – межэпителиальные лимфоциты.

шинства больных с аллергической энтеропатией мы не наблюдали существенного снижения высоты ворсинок даже в остром периоде заболевания. Средняя высота ворсинок составила 363 мкм, а минимальная – 128 мкм. У больных целиакией всегда наблюдали гиперплазию крипт (в среднем до 392 мкм). У больных аллергической энтеропатией глубина крипт оставалась нормальной (в среднем 184 мкм) и не превышала 221 мкм. Коэффициент отношения длины ворсинка/крипта в остром периоде заболевания при аллергической энтеропатии в среднем оставался нормальным (2,0), при минимальном значении 1,1. При целиакии он был в 10 раз меньше и составлял в среднем 0,23. Лимфоцитарная инфильтрация эпителия в остром периоде целиакии была существенно повышена (в среднем до 75,2%). При аллергической энтеропатии средние значения МЭЛ были значительно меньше (29,3%). Однако необходимо отметить, что у 25% больных с аллергической энтеропатией количество МЭЛ было существенно повышено (более 40%), с максимальным показателем в 78,2%.

Таким образом, в остром периоде целиакии морфометрические характеристики слизистой оболочки и МЭЛ позволяют четко отграничить ее от аллергической энтеропатии.

По данным литературы, при целиакии под влиянием безглютеновой диеты структура слизистой оболочки тонкой кишки уже через 6–12 мес полностью нормализуется [1, 6, 11].

Мы проанализировали динамику морфометрических параметров слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией и аллергической энтеропатией в течение 2–12 мес соблюдения безглютеновой диеты, а также при ее нарушении, либо проведении диагностических нагрузок глютеном. Толщина слизистой оболочки тонкой кишки не изменялась; сохранялась гипотрофия слизистой оболочки с толщиной менее 500 мкм. Высота ворсинок увеличивалась в среднем с 79 до 214 мкм на фоне диеты, и несколько снижалась (до 181 мкм) при ее нарушении или нагрузках глютеном. Глубина крипт уменьшалась с 392 до 261 мкм при применении диеты и вновь увеличивалась до 303 мкм при ее нарушении. Соответственно менялся коэффициент ворсинка/крипта: он

увеличивался на диете с 0,22 до 0,86, и снижался при ее нарушении до 0,74. Количество МЭЛ при соблюдении диеты также несколько снижалось (с 75 до 59%), и поднималось выше исходного уровня (76,2%) при ее нарушении. Таким образом, в течение 2–12 месяцев соблюдения безглютеновой диеты при целиакии у большинства детей не происходило полной нормализации морфометрических показателей слизистой оболочки тонкой кишки, однако можно отследить четкую реакцию на исключение или введение глютена, проявляющуюся в изменении длины ворсинок, глубины крипт, коэффициента ворсинка/крипта и, в особенности, лимфоцитарной инфильтрации эпителия.

В отличие от целиакии, при аллергической энтеропатии средние морфометрические показатели практически не зависели от наличия глютена в диете. Высота ворсинок оставалась нормальной и даже несколько нарастала при нарушениях безглютеновой диеты. Глубина крипт не изменялась как в остром периоде заболевания, так и на фоне лечения диетой она составляла около 180 мкм. Соответственно, существенно не менялся коэффициент ворсинка/крипта, оставаясь нормальным – 2,0–2,2. Количество МЭЛ также не изменялось, составляя в среднем 22–25%, что не превышает нормальных показателей.

Спустя 5–12 мес соблюдения безглютеновой диеты в строении слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией и аллергической энтеропатией сохранялись существенные различия, хотя выраженные менее четко, чем в остром периоде заболевания. Такие же весьма выраженные различия морфометрических показателей сохранялись у пациентов обеих групп и при нарушении диеты. Таким образом, морфометрические показатели слизистой оболочки тонкой кишки при аллергической энтеропатии в отличие от целиакии, существенно не отличались от нормы и характеризовались отсутствием выраженной реакции на удаление или введение глютена в рацион.

Сенсибилизацию к некоторым пищевым антигенам у детей мы изучали по титрам IgG-антител в сыворотке крови, также в зависимости от соблюдения аглиадиновой диеты (табл. 4). Спектр пищевых антигенов включал потенциально

Таблица 4. Динамика титров антител (Ig) и общего IgE у больных аллергической энтеропатией и целиакией

Группы больных	Антигены	БКМ, M ± m	Овальбумин, M ± m	Соя, M ± m	Глютен, M ± m	Рис, M ± m	Греча, M ± m	Кукуруза, M ± m	Картофель, M ± m	Общий IgE, max–min
	Диагностический титр	3,18	3,25	2,85	3,18	3,04	2,9	3,3	2,9	
Аллергическая энтеропатия, (группа 1)										
1a	Острый период, без диеты, n = 27	3,14 ± 0,95 p < 0,05	3,18 ± 1,06	1,43 ± 1,61	3,40 ± 0,41 p < 0,001	3,37 ± 0,35	2,40 ± 1,07	2,57 ± 1,18	2,63 ± 0,88	2–1000
1b	БГД 5–12 мес, n = 11	3,09 ± 0,24 p < 0,1	3,86 ± 0,55	0,98 ± 0,37	3,39 ± 0,64 p < 0,05	3,71 ± 1,47	3,39 ± 0,64	1,57 ± 0,65	1,57 ± 0,57	2–495
1c	Нарушения БГД, n = 12	2,86 ± 1,04	2,30 ± 1,22	0,75 ± 0,23	3,29 ± 0,54 p < 0,05	2,82 ± 0,98	2,02 ± 1,4	2,82 ± 0,44	2,28 ± 1,24	0–268
Целиакия, (группа 2)										
2a	Острый период, без БГД, n = 48	3,75 ± 0,55	2,83 ± 1,21	2,18 ± 1,22	4,5 ± 0,55	3,73 ± 1,02	2,47 ± 1,35	2,83 ± 0,81	2,99 ± 0,38	0–1000
2b	Частичная ремиссия, БГД 2–12 мес, n = 26	3,48 ± 0,89	3,02 ± 0,99	2,24 ± 0,22	3,92 ± 0,40	3,52 ± 0,48	2,42 ± 0,03	3,01 ± 0,39	2,71 ± 0,41	7–643
2b ₁	Ремиссия, БГД более 12 мес, n = 14	2,84 ± 0,90	1,77 ± 1,70	1,05 ± 0,25	2,79 ± 0,84	3,02 ± 0,27	1,71 ± 1,30	2,85 ± 0,79	2,69 ± 0,41	4–380
2c	Нарушения БГД, n = 46	3,35 ± 0,74	3,11 ± 1,01	2,0 ± 1,01	3,89 ± 0,46	3,20 ± 0,38	2,05 ± 0,28	2,93 ± 0,27	2,82 ± 0,27	0–673

* Белки коровьего молока.

причинно-значимые – глютен, белки коровьего молока (БКМ), овальбумин куриного яйца; а также белки тех продуктов, которые наиболее часто используются при составлении элиминационных (безглютеновых и безмолочных) диет. Это белки сои, риса, гречи, кукурузы, картофеля.

В остром периоде заболевания у всех детей отмечались повышенные уровни антител к глютену и белкам коровьего молока, а также к рису и овальбумину. Уровень антител к глютену и белкам коровьего молока, а также к рису были существенно выше у детей с целиакией.

До назначения безглютеновой диеты высокие титры антител к глютену имели 100% детей с целиакией и 37% детей с аллергической энтеропатией, к белкам коровьего молока – 64,5 и 37%, к овальбумину – 16,7 и 48,1%, к рису – 81 и 40,7% пациентов соответственно. Интересно, что дети с высокими титрами антител к овальбумину чаще имели высокий уровень антител к другим пищевым аллергенам, а также общего IgE (450–1000 kU/ml) и проявления атопического дерматита, т.е. имели склонность к аллергическим реакциям. Титры антител к соевому белку, белкам гречи, кукурузы и картофеля в среднем не превышали нормального уровня, и были повышены у 4–25% детей независимо от нозологической формы и соблюдения безглютеновой диеты. У 25,9% детей с аллергической энтеропатией обнаруживали повышенные титры антител к белку сои, что было связано с назначением им соевых заменителей молочных продуктов при переводе на безмолочную диету.

На безглютеновой диете у больных целиакией наблюдали падение титров антител к глютену, а также к белкам коровьего молока, овальбумину и рису, причем нормальных значений титры этих антител достигали только при соблюдении диеты свыше 1 года. Антитела к сое и грече оставались в пределах нормальных величин. При нарушении безглютеновой диеты уровень титров антител к глютену, а также белкам коровьего молока и рису вновь существенно повышался.

В отличие от больных целиакией, у детей с аллергической энтеропатией не удалось проследить зависимости уровня титров антител к глютену, а также белкам коровьего молока, овальбумину, сое, рису и грече от присутствия в рационе глютена. Наоборот, при нарушении безглютеновой диеты

или нагрузках глютенотом отмечали некоторое (статистически недостоверное) падение уровня титров антител к перечисленным пищевым протеинам. Спустя 5–12 месяцев соблюдения безглютеновой диеты титры антител к глютену, белкам коровьего молока, овальбумину и рису у детей с аллергической энтеропатией и целиакией практически «выравнивались» вследствие снижения их у больных целиакией. Дифференциальный диагноз между аллергической энтеропатией и целиакией по уровню титров антител в этот период провести невозможно.

Средний уровень общего IgE был повышен приблизительно у 22% детей с целиакией, у которых наблюдали проявления атопического дерматита и/или поливалентную высокую чувствительность к большинству перечисленных пищевых антигенов. Уровень общего IgE у детей с целиакией не зависел от соблюдения безглютеновой диеты. Количество детей с повышенным уровнем IgE среди детей с аллергической энтеропатией было больше (38%), что предполагает наличие среди них большего числа лиц со склонностью к атопическим реакциям.

Таким образом, для больных целиакией в остром периоде заболевания, в отличие от аллергической энтеропатии, более свойственны тяжелые нарушения нутритивного статуса (гипотрофия III степени, синдром экссудативной энтеропатии, тяжелые нарушения кальциевого обмена). В то же время частота атопических реакций, повышенная у больных с аллергической энтеропатией, у пациентов целиакией не превышает таковую в популяции.

Для больных целиакией более характерна гипотрофия слизистой оболочки тонкой кишки, по-видимому, врожденного характера, со снижением ее толщины ниже 500 мкм, независимо от соблюдения безглютеновой диеты.

Основным дифференциально-диагностическим критерием аллергической энтеропатии по сравнению с целиакией может служить отсутствие динамики морфометрических параметров слизистой оболочки тонкой кишки и титров антител к глютену в зависимости от наличия или отсутствия последнего в рационе. Спустя несколько месяцев после назначения безглютеновой диеты дифференциальный диагноз между аллергической энтеропатией и целиакией затрудни-

телен, однако в некоторых случаях возможен с помощью анализа морфометрических показателей слизистой оболочки тонкой кишки с учетом длительности диеты. Следовательно, при подозрении на целиакию для установления правильного диагноза необходимо своевременно провести морфологическую и серологическую диагностику; оптимально — до назначения безглютеновой диеты, но не позднее, чем через 1–2 мес от ее начала.

Литература

1. Tribble E., Kupper C., Pietzak M. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002; 347(6): 446–48.
2. Sturges R.P. Cereal chemistry, molecular biology and toxicity in coeliac disease. *Gut* 1991; 32(9): 1055–60.
3. Picarelli A., Di-Tola M., Sabbatella L., et al. Immunologic evidence of no harmful effect of oats in celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2001; 74(1): 137–40.
4. Janatuinen E.K., Kemppainen T.A., Pikkarainen P.H., et al. Lack of cellular and humoral immunological responses to oats in adults with coeliac disease. *Gut* 2000; 46(3): 327–31.
5. Hoffenberg E.J., Haas J., Drescher A., et al. A trial of oats in children with newly diagnosed celiac disease. *J Pediatr* 2000; 137(3): 361–6.
6. Современные представления о морфологии, физиологии и функциях тонкой кишки. В кн.: Заболевания органов пищеварения у детей (тонкая и толстая кишка). Глава 1. Под ред. А.А.Баранова, Е.В.Климанской. М., 1999; 7–22.
7. Diagnosis of coeliac disease (editorial). *Lancet* 1991; 337(8741): 590.
8. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Коваленко А.А. Целиакия: состояние проблемы. *Лечащий врач* 2003; 6: 69–71.
9. Rossi T.M., Tjota A. Serologic indicators of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 205–10.
10. Murray J.A. Serodiagnostics of celiac disease. *Clin Lab Med* 1997; 17(3): 445–64.
11. Bottaro G., Volta U., Spina M., et al. Antibody pattern in childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 559–62.
12. Coudon P., Mason M., Smith S., Crollick A. Small-bowel mucosa in asymptomatic celiac disease. Mucosal changes with gluten-free diets. *Amer J Dis Child* 1981; 135(2): 118–21.
13. Ревнова О.А. Целиакия у детей. Учебно-методическое пособие. СПб., 2001; 24.
14. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of working group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65(8): 909–11.
15. Парфенов А.И. Энтерология. М.: Триада-Х, 2002; 380–99.
16. Catassi C. The spectrum of celiac disease in children. *Clin Gastroenterol* 1997; 11(3): 485–507.
17. Depla A.C. Anaemia: monosymptomatic celiac disease. A report of 3 cases. *Hepato-gastroenterologia* 1990; 37(1): 90–1.
18. Srinivasan U. Emergence of classic enteropathy after longstanding gluten sensitive oral ulceration. *BMJ* 1998; 316(7126): 206–7.
19. Angirre J.M. Dental enamel defects in celiac patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 1997; 84(6): 646–50.
20. Ceccarelli M., Caiulo V.A., Cortigiani L., Toscanelli A. Prevalenza della malattia celiaca in bambini con bassa statura. *Pediatr Med Chir* 1990; 12(5): 467–8.
21. Collin P. Atypical coeliac disease found with serological screening. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25(3): 245–50.
22. Maki M., Holan K., Koskimies S., et al. Normal small bowel biopsy followed by coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1137–41.
23. Ferguson A., Arranz R., O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of celiac disease — active, silent, latent, potential. *Gut* 1993; 34: 150–51.
24. Catassi C., Fabiani E., Ratsch I.M., et al. Celiac disease in general population: should we treat asymptomatic cases? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24(5): 10–3.
25. Kuitanen P., Visakorpi J.K., Savilahti E., Pelkonen P. Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance. *Arch Dis Child* 1975; 50: 351–9.
26. Lessof M. Diagnosing food reactions. *Practitioner* 1990; 234(1486): 335–7.
27. Ament M.E., Rubin C.E. Soy protein — another cause of the flat intestinal lesion. *Gastroenterology* 1972; 62: 227–34.
28. Halpin T.C., Byrne W.J., Ament M.E. Colitis, persistent diarrhea and soy protein intolerance. *J Pediatr* 1977; 91: 414–21.
29. Vitoria J.C., Camarero C., Sojo A., et al. Enteropathy related to fish, rice and chicken. *Arch Dis Child* 1982; 57: 44–8.
30. Cavataio F., Caroccio A., Montalto G., Iacono G. Isolated rice intolerance: clinical and immunologic characteristics in four infants. *J Pediatr* 1996; 128: 58–60.
31. Kaukinen K., Turjanmaa K., Maki M., et al. Intolerance to cereals is not specific for coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(9): 942–6.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Продукты, содержащие овес, для питания детей с целиакией

Лечение целиакии предполагает пожизненное соблюдение строгой безглютеновой диеты, с полным исключением продуктов, содержащих пшеницу, рожь, ячмень и овес. Недавно проведенные исследования, преимущественно у взрослых, показали, что овес не является токсичным для пациентов, страдающих целиакией. Шведские ученые провели двойное слепое мультицентровое исследование в 8 педиатрических клиниках, целью которого явилось изучение переносимости овса у детей с целиакией. Всего в исследование было включено 116 детей с впервые установленным диагнозом целиакии, которые в случайном порядке были разделены на 2 группы: пациентам 1-й группы была назначена стандартная безглютеновая диета, пациентам 2-й группы — безглютеновая диета с добавлением овсяных продуктов, не содержащих примесей пшеницы. Период наблюдения составил 1 год. До и после завершения исследования детям проводилась биопсия тощей кишки, а также мониторинг содержания антител класса IgA к глиадину, эндомиозиуму и тканевой трансглутаминазе до начала, на 3-й, 6-й и 12-й мес наблюдения. Исследование завершили 93 ребенка. Среднесуточная доза овса у пациентов 2-й группы ($n = 42$) составляла 15 (5–40) граммов в контрольный период наблюдения (6 мес) и 15 (0–43) граммов к завершению исследования. К моменту завершения исследования все пациенты находились в состоянии клинической ремиссии заболевания. Показатели исследуемых серологических маркеров целиакии и строение слизистой оболочки тощей кишки значительно не отличались. Таким образом, был сделан вывод о том, что включение в стандартную безглютеновую диету умеренных количеств овса не является токсичным и хорошо переносится большинством детей, страдающих целиакией.