

УДК 616.3-07-053.2

ЦЕЛИАКИЯ – ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ ДЛЯ ПЕДИАТРА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Т.Ю. Костарева¹, М.Г. Афраймович², И.А. Азовцева¹, О.Е. Васильева¹,¹ГУ «Нижегородская областная детская клиническая больница»,²ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития»*Афраймович Мария Григорьевна – e-mail: mariaafraimovich@gmail.com*

В статье дана литературная справка и представлен случай диагностики целиакии. Приведены особенности многообразия клинических форм заболевания, диагностики, лечения и динамического наблюдения пациентов. Подчеркнута важность ранней диагностики и назначения своевременного лечения, в основе которого – пожизненное соблюдение глютенной диеты.

Ключевые слова: целиакия, дети, трудности диагностики.

The article demonstrates theoretical material and case of Celiac Disease. Variety of clinical forms, methods of diagnostics, treatment and cases monitoring are described. Special attention is paid to early making diagnosis and treatment, the main part of which is lifelong gluten-free diet.

Key words: Celiac Disease, fever in children, difficult diagnosis.

Прошло более 100 лет со времени первого научного описания клинической картины целиакии врачом Лондонского госпиталя Самуэлем Ги, но до сих пор нередко имеет место поздняя диагностика этого заболевания, что обусловлено значительным клиническим полиморфизмом, а также отсутствием четких критериев диагностики целиакии [1, 2]. Целиакия (болезнь Ги—Гертера—Гейбнера, глютенная энтеропатия, нетропическая спру, целиакия-спру, кишечный инфантилизм, идиопатическая стеаторея) – хроническая генетически детерминированная аутоиммунная Т-клеточно-опосредованная энтеропатия, поражающая пищеварительный канал генетически предрасположенных (HLA-DQ2, HLA-DQ8) лиц, характеризующаяся стойкой непереносимостью специфических белков эндосперма зерна некоторых злаковых культур с развитием гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки и связанного с ней син-

дрома малабсорбции с возможностью полного восстановления архитектоники органа в ответ на прекращение контакта с глютеном.

Распространенность целиакии колеблется от 1:100 до 1:250 (или 0,5–1 %) [3]. Соотношение заболевших женщин и мужчин составляет 2:1.

История изучения вопроса. Во II веке до н. э. Aretaioi Kappadozien и Aurelian описали хроническую диарею и стеаторею у детей и женщин и назвали болезнь «Morbus coeliacus». В 1669 году Vincent Ketelaer опубликовал описание афтозного стоматита (с датского spruw) и описал, что афты могут обнаруживаться непосредственно в кишечнике, становясь причиной тяжелой диареи (отсюда болезнь получила название нетропическая спру, целиакия-спру). В 1888 г. Samuel Gee (врач Бартоломеевского госпиталя в Лондоне) дал первое детальное описание целиакии: тяжелая диарея,

выраженная слабость, неспособность выполнять привычные нагрузки. Им отмечено, что в некоторых случаях абдоминальная симптоматика может иметь меньшее значение, уступая место внекишечным проявлениям – кахексии и анемии. Он указывал о возможности лечения заболевания диетой, основанной на отборных датских мидиях [1]. В 1908 г. Hertner издал книгу с подробным описанием целиакии, где описно, что больные значительно лучше переносят жиры, чем углеводы. В 1920 г. Naas опубликовал рекомендации по специальной банановой диете, приносящей значительное облегчение больным целиакией. В 1950 г. Dicke – злаки содержат в своем составе токсичную фракцию – глютен и его алкогольрастворимую фракцию – глиадин [2]. Детальные исследования большого количества интестинальных биопсий были проделаны M. Marsh, который предложил классификацию различных типов повреждения слизистой оболочки при целиакии. Он же дал первую точную характеристику различных типов повреждения слизистой оболочки, используемую в настоящее время повсеместно.

Известно, что возникновение целиакии обусловлено непереносимостью одного из компонентов белка злаковых – проламина. Белки злаков имеют в своем составе 4 фракции: альбумины, глобулины, проламины, глютелины. Две последние фракции носят название «глютен». В различных злаках проламины имеют различные названия: в пшенице – глиадины, во ржи – секалины, в ячмене – гордеины, в овсе – авенины.

Выделяют несколько клинических форм заболевания – симптоматическая (типичная и атипичная) и асимптоматическая (скрытая и латентная).

Для типичной формы характерна манифестация на 1–2-м году жизни; для детей 1–2-го года жизни через 4–8 месяцев после введения глютена; характеризуется поражением желудочно-кишечного тракта (хроническая диарея, анорексия, рвота, абдоминальные боли, низкие весовые прибавки или потеря в весе) и нервной системы (энцефалопатия). В течение энцефалопатии выделяют два типа – токсический тип (проявляется повторными рвотами, обильным стулом, болями в животе; психоневрологически – синдромом агрессии, раздражительности) и гипонергетический тип, для которого типичны мышечная гипотония, стойкие головные боли, нарушение сна, явления аутизма.

Атипичная форма характерна для детей дошкольного и школьного возрастов. При той форме преобладают внекишечные проявления, которые «маскируют» типичные проявления со стороны ЖКТ. К ним относятся остеопения/остеопороз, повторные переломы, боли в костях, задержка роста, задержка полового развития, бесплодие, невынашивание беременности, ранний климакс, гипоплазия зубной эмали, облысение, железодефицитная анемия, рефрактерная к терапии препаратами железа, заболевания печени и ЖВП, герпетический дерматит, артрит, артралгия, изъязвления полости рта, неврологические проблемы (периферическая

нейропатия, миопатия, атаксия, парестезии, тризм), психиатрические отклонения (тревожность, депрессия) [1, 4].

В случае скрытой формы клинические проявления отсутствуют, однако при обследовании определяются поражение слизистой тонкой кишки и положительные серологические маркеры.

Для латентной формы характерно отсутствие клинических проявлений, слизистая тонкой кишки не поражена, однако генетические тесты положительные.

Диагностика целиакии достаточно сложна, т. к. практически не имеется ни одного симптома, который бы встречался у 100% больных, а присутствующие симптомы нередко выражены в разной степени, что ведет к множеству диагностических ошибок.

В диагностике большое значение помимо клинико-анамнестических данных имеют результаты лабораторно-инструментальных исследований.

Лабораторное обследование направлено на выявление метаболических сдвигов, развившихся в результате нарушения кишечного всасывания (определение плотности костной ткани, дефицита железа, цинка, уровня витаминов А, Д, Е, общего белка, альбумина). Особая роль принадлежит серологическому исследованию. Определение антител к тканевой трансглутаминазе (tTG) является высокоспецифичным тестом для диагностики. Уровень антител в сыворотке коррелирует с наличием или с отсутствием глютена в пище. Антитела класса IgA обладают 95–100% чувствительностью и 90–97% специфичностью в отношении целиакии 2, 3, 5.

При эндоскопическом исследовании выявляют субатрофический дуоденит, изменение рельефа слизистой, бледность слизистой, хаотичность расположения складок, уплощение вплоть до их отсутствия – «гладкая трубка».

Диагноз целиакии устанавливают в соответствии с классификацией M. Marsh (1995), согласно которой выделяют 4 типа изменений слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии. I стадия – инфильтративная. Выраженная лимфоцитарная инфильтрация эпителия слизистой, ее структура сохранена. II стадия – гиперпластическая. Характеризуется субтотальной атрофией – ворсинки не утрачены, однако крипты значительно увеличены. III стадия – деструктивная – тотальная атрофия ворсинок с уплощением слизистой оболочки. Классическая картина целиакии. IV стадия – гипопластическая или атрофическая.

Лечение целиакии – это пожизненная строгая безглютеновая диета. Как говорят больные, целиакия – это не болезнь, это – образ жизни. Из питания следует исключать все злаки, и продукты, их содержащие, кроме риса, гречи, кукурузы. Выделяют две группы продуктов, которые содержат т. н. явный и скрытый глютен. Явный глютен содержится в продуктах, содержащих рожь, пшеницу, ячмень, овес (хлеб, кондитерские и макаронные изделия, манная, овсяная перловая крупы, котлеты, блюда в панировке и т. п.). Скрытый глютен содержат вареные колбасы, сосиски, полуфабрикаты

из измельченного мяса и рыбы, мясные и рыбные консервы, многие овощные и фруктовые консервы в т. ч. томатные пасты, кетчупы, мороженое, йогурты, сыры, маргарины, некоторые виды уксусов и салатных соусов, майонезов, соевые соусы, концентрированные сухие супы, бульонные кубики, некоторые виды чая, кофе и какао – смеси для быстрого приготовления, кукурузные хлопья при использовании ячменной патоки, имитация морепродуктов – крабовые палочки и др., некоторые пищевые добавки, красители, квас и некоторые алкогольные напитки (водка, виски, пиво).

При несоблюдении безглютеновой диеты у больных целиакией в 100–350 раз повышается риск развития гастроинтестинальной карциномы или лимфомы, а также ассоциированных с целиакией аутоиммунных заболеваний [5, 6, 7]. К ним относятся – сахарный диабет I типа, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Аддисона, системная красная волчанка, склеродермия, миастения, идиопатическая дилатационная кардиомиопатия, аллопеция, ювенильный ревматоидный артрит, аутоиммунный гепатит, герпетиформный дерматит, первичный билиарный цирроз печени, опухоли желудочно-кишечного тракта, атаксия с антителами к клеткам Пуркине, эпилепсия с кальцификатами в головном мозгу.

Медикаментозная терапия назначается посиндромно в зависимости от степени выраженности клинических проявлений. Особое внимание уделяется выявлению и коррекции метаболических нарушений, развившихся вследствие нарушенного кишечного всасывания. Она включает: назначение препаратов панкреатических ферментов, коррекцию нарушенного микробиоценоза, заместительную терапию белковыми препаратами (альбумин, аминокислоты), коррекцию гипогликемии, гипокалиемии, гипомагниемии, гипокальциемии, назначение препаратов витамина А и D, коррекцию дефицита цинка и селена.

Динамическое наблюдение включает в себя наблюдение в специализированном учреждении (гастроэнтеролог, диетолог), консультацию в местном обществе больных целиакией, скрининг родственников первой линии родства, выявление дефицитных состояний (определение плотности костной ткани, дефицита железа, цинка, уровня витаминов А, Д, Е, общего белка, альбумина), мониторинг заболеваний, которые могут быть связаны с целиакией, ежегодный контроль IgA tTG.

Приводим случай собственного наблюдения больного с целиакией.

Ребенок. Любовь С., 2 г. 1 месяц поступила в отделение раннего возраста ГУ «НОДКБ» впервые. Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания в первом триместре. Роды первые в срок в головном предлежании. Масса тела при рождении 3050 г, длина 51 см, оценка по шкале Апгар 9/10 баллов. Девочка была приложена к груди в 1-е сутки жизни. Период новорожденности протекал без особенностей. На 1-м месяце отмечались проявления пищевой аллергии (на фоне по-

решности в диете матери). В возрасте 6 месяцев перенесла ОРВИ. Вакцинация проводилась по календарю, без осложнений. На грудном вскармливании до 3,5 месяцев, далее искусственное – смеси «НАН ГА», «Фрисосой», «Нестожен» до 1 года 8 месяцев, далее от смеси ребенок отказался. Прикормы введены с 5 месяцев – каши промышленного производства (в т. ч. – глютеносодержащие – овсяная, пшеничная, с 1,5 лет – манная), с 6 месяцев – овощи, с 10 месяцев – мясо (курица, рыба), с 1 года – ряженка до 500 мл/сутки. С 1,5 лет практически ежедневно – макароны, каши глютеносодержащие (овсяная, манная), хлеб.

С 1 года 8 месяцев отмечается слабость, снижение двигательной активности, с 1 года 11 месяцев стала ходить только с поддержкой. Отмечено постепенное нарастание астении, снижение аппетита. Появились жалобы на боли в животе. Весовые прибавки до 1,5 лет достаточные, далее – низкие, за последние 5 месяцев потеряла 3 кг. В течение последнего месяца склонность к запорам до 4–5 дней.

В конце октября появился кашель, насморк, однократно подъем температуры до 37,7°C. 09.11.09 госпитализирована в ЦРБ, где находилась на лечении с диагнозом: Острый бронхит; Острый левосторонний отит; Перинатальная энцефалопатия, астенический синдром. В лечении: антибактериальная (цефазолин), симптоматическая терапия. На фоне проводимой терапии состояние ребенка улучшилось, однако сохранялись умеренно выраженные проявления бронхита, выраженная астения. 19.11.09 девочка была направлена в КДЦ ГУ «НОДКБ». Осмотрена педиатром, неврологом. При осмотре состояние ребенка тяжелое, вялая, капризная. Самостоятельно не ходит. Стоит только с поддержкой. Подкожно-жировой слой резко снижен. Тургор мягких тканей снижен. Конечности холодные. Кожные покровы бледные, сухие, легко собираются в складку; отмечается пастозность стоп, кистей. В ротоглотке рыхлость, гиперемия, без налетов. Дыхание жесткое, проводные хрипы, ЧД 26 в минуту. Область сердца не изменена. Границы сердца не расширены. Тоны сердца ритмичные, приглушены, систолический шум на верхушке и по левому краю грудины, ЧСС 120 в минуту. Живот увеличен, подвздут, доступен глубокой пальпации. Печень +3,0 см, селезенка +1,0 см. Мочится свободно, стул плотный. Вес 10 900 г, рост 86 см.

Проведено инструментальное обследование. На рентгенограмме грудной клетки без патологических изменений. На ЭКГ – синусовая тахикардия, ЧСС 146 в минуту, нормограмма, умеренное снижение амплитуды QRS во всех отведениях, выраженные нарушения процессов реполяризации. На Эхо-КГ – признаки умеренного выпотного перикардита (до 6–8 мм), дилатации полости левого желудочка. УЗИ органов внутренних органов – признаки умеренной гепатомегалии, гипотонии желчного пузыря, дисметаболической нефропатии.

Для дальнейшего обследования и лечения госпитализирована в отделение раннего возраста с диагнозом: Дилатационная кардиопатия? Выпотной перикардит?

Хроническое расстройство питания по типу гипотрофии I степени. Острый бронхит. Цереброастенический синдром.

Проведено обследование. В общем анализе крови – нормохромная анемия легкой степени тяжести. В биохимическом анализе крови – гипопропротеинемия (59,2 г/л), гипоальбуминемия (33,3 г/л). Резко повышен уровень антител к глиадину до 494 МЕ/мл (N - до 20 МЕ/мл). Антитела класса IgG, IgM к цитомегаловирусу, микоплазмам, токсоплазмам, хламидиям, ВЭБ. По данным копроскопии выявлены признаки нарушения переваривания и всасывания. На ЭЭГ – возрастные изменения биоэлектрической активности мозга, пароксизмальной активности не регистрируется. По данным ЭМГ – признаки аксонопатии малоберцовых нервов.

Девочка консультирована неврологом, установлен выраженный цереброастенический синдром, синдром мышечной гипотонии. Нейропатия малоберцовых нервов.

На ФГДС выявлен поверхностный гастродуоденит, умеренно выраженный. Выполнена биопсия слизистой оболочки тощей кишки. По данным гистологического исследования в пределах исследуемого материала слизистая тощей кишки с резким нарушением гистоархитектоники за счет атрофии ворсин и углубления крипт (соотношение 1:4–0:4, при норме 4:1), частичная утрата щеточной каемки энтероцитами поверхностного эпителия. Межэпителиальных лимфоцитов до 40–45 в п/зрения при увеличении в 40 на 100 энтероцитов. Снижено количество бокаловидных клеток. Собственная пластинка слизистой оболочки истончена, с умеренно выраженной лимфоплазмозитарной инфильтрацией (плазмозитов 75%, лимфоцитов 20%) с примесью единичных эозинофилов, с формированием лимфоидных агрегатов.

Таким образом, на основании проведенного обследования выставлен окончательный диагноз «целиакия типичная, тяжелое течение, фаза манифестации». Из сопутствующей патологии – Вторичная кардиопатия. Выраженный цереброастенический синдром, синдром мышечной гипотонии, на резидуально-органическом фоне. Нейропатия малоберцовых нервов. Хроническое расстройство питания по типу гипотрофии I-й степени, постнатальное, смешанного генеза, период прогрессирования. Анемия легкой степени тяжести, нормохромная, смешанного генеза. Острый бронхит. Малая аномалия развития сердца: диагональная трабекула полости левого желудочка.

Назначено лечение. Строгая аглютеновая диета. Инфузионная терапия (глюкозо-солевые растворы) с постепенной отменой на фоне увеличения объема питания. Ферменты (Креон 25000 ЕД/сутки), биопрепараты (Бифиформ), иммуномодуляторы (Кипферон), метаболи-

ческая терапия (Элькар), НПВС (Диклофенак 0,5 мг/кг/сутки – коротким курсом), лечение неврологической патологии.

На фоне проводимой терапии состояние девочки значительно улучшилось, при выписке удовлетворительное, активна, контактна, самостоятельно ходит. Аппетит не нарушен, питание усваивает. Кожные покровы бледноватые, чистые. В зеве спокойно. Дыхание в легких пуэрильное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, отчетливые, систолический шум. Живот увеличен в объеме, мягкий, безболезненный. Печень +2,0 см, селезенка не увеличена. Мочится свободно. Стул регулярный, кашицей, без патологических включений. Вес 12 280 г (весовая прибавка за период госпитализации 1 месяц – 1380 г).

По данным динамического обследования на ЭхоКГ признаки диагональной трабекулы полости ЛЖ, свободной жидкости в полости перикарда нет. По результатам ЭМГ проводимость по нервам нижних конечностей нормализовалась.

Выписана с рекомендациями соблюдения строгой аглютеновой диеты. Продолжить прием ферментов под контролем копроскопии, курсы биопрепаратов, витаминов. Контроль УЗИ органов брюшной полости, ЭХО-КГ в динамике через 3 месяца.

Таким образом, у врачей различных специальностей должна быть настороженность в отношении целиакии, так как она нередко может протекать под маской других заболеваний, когда внекишечная симптоматика выходит на первое место. Ранняя диагностика и своевременно начатое лечение позволит снизить риск развития ассоциированных с целиакией аутоиммунных заболеваний и улучшить качество жизни пациентов с данной патологией.



ЛИТЕРАТУРА

1. Ревна М.О. Целиакия у детей. Учебно-методическое пособие для студентов медицинских факультетов и врачей. СПб. 2005. 24 с.
2. Kolho K.L. et al. Undiagnosed Coeliac Disease Is Common in Finnish Adults. *Am. J. Gastroenterol.* 1998. 93:12. P. 1280–1283.
3. Catassi C. et al. Antiendomysium versus Antigliadin Antibodies in Screening the General Population for Coeliac Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2000. 95:7. P. 732–736.
4. Бельмер С.В. и др. Проект рабочего протокола диагностики и лечения целиакии у детей (вариант 4). *Вопросы детской диетологии.* 2004. Т. 2. № 1. С. 92–99.
5. McCarthy C. Malignancy in coeliac disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1991. Vol. 3. P. 125–128.
6. Изачик Ю.А. Синдром мальабсорбции у детей. Москва: РИФ «Корона-принт», 1991. 304 с.
7. Парфенов А.И. и др. Глютенчувствительность целиакия и профилактика аутоиммунных и онкологических заболеваний. *Терапевтический архив: ежемесячный научно-практический журнал.* 2007. Т. 79. № 2. С. 5–11.