

Е.А. Рославцева¹, Н.Л. Пахомовская¹, Т.Э. Боровик¹, А.С. Потапов¹, С.Г. Хомерики²

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² ЦНИИ гастроэнтерологии департамента здравоохранения г. Москвы

Атипичная целиакия: клинический пример

Контактная информация:

Рославцева Елена Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 132-26-00, e-mail: roslavceva@nczd.ru

Статья поступила: 22.03.2012 г., принята к печати: 04.07.2012 г.

Целиакия традиционно ассоциируется с тяжелым синдромом мальабсорбции. В последние годы показано, что среди детей дошкольного и школьного возраста преобладают нетяжелые случаи с атипичной клинической картиной заболевания, что приводит к диагностическим затруднениям. Приводим клинический пример атипичного/латентного течения целиакии у ребенка в возрасте 4,5 лет.

Ключевые слова: атипичная целиакия, латентная целиакия, безглютеновая диета, дети.

В настоящее время целиакию определяют как иммуно-опосредованное системное заболевание, возникающее под влиянием глютена и соответствующих проламинов злаковых у генетически предрасположенных индивидуумов, для которого характерно наличие глютен-зависимых клинических проявлений, специфических для целиакии антител — к тканевой трансглутаминазе-2 (anti-tTG2), эндомизиуму (ЕМА), деамидированным пептидам глиадина (anti-DPG); наличие гаплотипов HLA DQ2 и/или HLA-DQ8 и энтеропатии [1].

В прошлом целиакия традиционно считалась редким заболеванием раннего детского возраста. Типичными для целиакии были длительная диарея, полифекалия, увеличение живота, рвота, анорексия и другие диспепсические расстройства, истощение, анемия, другие «дефицитные» симптомы, то есть классическая картина синдрома нарушенного кишечного всасывания (мальабсорбции). Клинические проявления типичной целиакии хорошо известны педиатрам-гастроэнтерологам, они не представляют сложностей для диагностики.

С появлением методов серологической диагностики (антитела к тканевой трансглутаминазе, эндомизиуму)

стало возможным проведение широких скрининговых исследований целиакии. Анализ результатов подобных исследований в Европе, США, странах Южной Америки и Ближнего Востока [2] показал, что распространенность целиакии составляет до 1,5% населения в развитых странах. Было показано также, что большинство пациентов с целиакией имеют малосимптомное, моносимптомное, внекишечное (так называемое атипичное) или бессимптомное течение болезни [3, 4]. В современных условиях целиакия диагностируется в различных возрастных периодах; классические проявления болезни изменились: теперь их нельзя считать наиболее распространенными, то есть типичными. В 1998 г. М. Маки впервые описал атипичную клиническую картину целиакии [5]. В дальнейшем было подтверждено, что классическая клиническая картина целиакии встречается нечасто. По данным М. Ravikumara et al. [6], соотношение классических и атипичных форм целиакии, диагностированных между 1987 и 1990 гг., составляло 75 к 25%, в то время как в период 2001–2006 гг. 55% составляли атипичные, а 45% — классические формы заболевания. Атипичные формы целиакии чаще наблюдаются среди детей старше

Е.А. Roslavl'tseva¹, N.L. Pakhomovskaya¹, T.E. Borovik¹, A.S. Potapov¹, S.G. Khomeriki²

¹ Scientific Center of Children's Health, RAMS, Moscow

² Central Research Institute of Gastroenterology, Department of Health, Moscow

Atypical celiac disease: a clinical case

Celiac disease has traditionally been associated with severe malabsorption syndrome. Recent years it was shown that among children of preschool and school-age mild cases with atypical clinical picture were dominated that leads to diagnostic difficulties. Here we are citing an example of an atypical clinical/latent celiac disease course in a child aged 4.5 years.

Key words: atypical celiac disease, latent celiac disease, gluten-free diet, children.

2 лет. Как правило, это несколько взаимосвязанных симптомов или моносимптоматика: гастроинтестинальная (повторные боли в животе, тошнота, рвота, газообразование, вздутие живота, запоры, эпизоды диареи) и/или внекишечная (задержка роста, полового созревания; анемия, резистентная к лечению — железо-, B_{12} - и фолиевыедефицитная; поли-, гиповитаминозы; повышение трансаминаз; герпетиформный дерматит; остеопения/остеопороз, артриты/боли в суставах; рецидивирующий афтозный стоматит, дефекты зубной эмали) [7–10]. Целиакия может проявляться спектром неврологических и психиатрических симптомов [11], которые, однако, чаще встречаются у взрослых больных.

Пациенты с атипичной целиакией далеко не всегда истощены. G. Telega et al. [7] показали, что 11% пациентов к моменту постановки диагноза имели избыточный вес (индекс массы тела > 90-го перцентиля). В группе детей из США с диагнозом целиакии, установленным между 2000 и 2008 гг., 12,6% имели избыточный вес и 6% — ожирение, а 74,5% имели нормальный индекс массы тела [12].

В отдельную группу относят пациентов с так называемой латентной формой целиакии. Это больные с установленным в соответствии с современными критериями диагнозом, у которых нарушение безглютеновой диеты не вызывает (в течение некоторого промежутка времени) рецидива заболевания. Как правило, обострение возникает во взрослом возрасте [3–5, 9].

Приводим историю болезни ребенка с атипичным/латентным течением целиакии.

Мальчик А., 4 года 7 мес, находился на лечении в отделении гастроэнтерологии ФБГУ «НЦЗД» РАМН с 09.04. по 19.04.2012 г.

Из анамнеза известно, что ребенок от 2-й беременности (1-я беременность — сестра, 6 лет, здорова), физиологических родов. Вес при рождении 3350 г, длина 52 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Раннее развитие без особенностей, соответственно возрасту, в росто-весовых показателях не отставал, стул 1–3 раза в день, эпизодически полуоформленный. Наследственный и аллергологический анамнез не отягощен. Со слов матери, у ребенка с 2-летнего возраста отмечается умеренное вздутие живота, эпизодические жалобы на боли в животе. Ребенок не обследовался, лечения не получал. В возрасте 3 лет 11 мес впервые обратился к гастроэнтерологу, был обследован амбулаторно, обнаружено умеренное повышение антител к глинам: IgA 15,038 Ед/мл, IgG 13,217 Ед/мл (норма 0–12); исключен муковисцидоз: хлориды пота 36,5 ммоль/л. На ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости отмечались признаки гепатомегалии, диффузные изменения паренхимы печени, утолщение стенок внутрипеченочных желчных протоков. С подозрением на целиакию ребенок был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение детской больницы по месту жительства (12.09–28.09.2011). При поступлении: весо-ростовые показатели в пределах нормы, живот умеренно вздут, безболезненный при пальпации. Печень +2 см от края реберной дуги. Стул 2–3 раза в день, оформленный, без патологических примесей. При обследовании: лабораторные показатели в пределах

нормы, при морфологическом исследовании биоптата слизистой оболочки тощей кишки: тотальная атрофия ворсин, углубление крипт, в строме диффузная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация с примесью эозинофилов. Выставлен диагноз «Целиакия»; назначена безглютеновая диета. Ребенок соблюдал нестрогую безглютеновую диету в течение 2 мес. На ее фоне отмечалось уменьшение метеоризма и размеров живота, стул 1–2 раза в день, оформленный. Однако затем диета была самостоятельно отменена родителями, так как, по их впечатлению, питание ребенка при соблюдении безглютеновой диеты было неполноценным, и он недостаточно прибавлял в весе. Со слов родителей, никакого ухудшения состояния ребенка в течение 6 мес после отмены безглютеновой диеты не произошло.

Так как у родителей ребенка возникло сомнение в правильности диагноза, с целью дополнительного обследования и выработки дальнейшей тактики ведения ребенок поступил в гастроэнтерологическое отделение ФБГУ «НЦЗД» РАМН.

При поступлении: жалобы на эпизодические боли в животе. Активен; психомоторное развитие по возрасту. Сон, аппетит не нарушены. Физическое развитие на верхней границе нормы: вес 17,7 кг (75-й перцентиль), рост 108 см (75-й перцентиль). Кожные покровы смуглые, чистые, умеренный гипертрихоз. Зубы чистые. Подкожная клетчатка развита достаточно, распределена равномерно. Носовое дыхание свободное. ЧД 20 в мин. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, равномерно проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. ЧСС 80 в мин. АД 100/60 мм рт. ст. Сердечные тоны ясные, звучные, ритмичные. Живот слегка увеличен, не вздут, мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень по краю реберной дуги, край ровный. Селезенка не пальпируется. Дизурии нет. Стул 1–3 раза в сут, оформленный, без патологических примесей.

При обследовании:

Общий анализ крови: гемоглобин 111 г/л, эр. $4,33 \times 10^{12}$ /л, лейкоц. $7,3 \times 10^9$ /л, СОЭ 7 мм/ч, формула без особенностей.

Биохимический анализ крови: норма, за исключением легкого повышения общей железосвязывающей способности сыворотки — 92,8 мкм/л (норма 45–81) при нормальном уровне сывороточного железа — 17,2 мкм/л (норма 9,3–23,6).

Иммуноглобулины сыворотки крови в норме:

- IgG 6,77 г/л (норма 4,53–9,16);
- IgA 1,07 г/л (норма 0,2–1,0);
- IgM 0,69 г/л (норма 0,19–1,46).

Коагулограмма: без особенностей.

Рентгенография костей: костный возраст соответствует календарному.

УЗИ брюшной полости: желчный пузырь 56×18 мм, стенки уплотнены, просвет — норма; поджелудочная железа 15×10×16 мм (норма), экзогенность — норма, паренхима однородная, проток — норма. Печень: левая доля 50 мм, правая доля 92 мм (норма), контур ровный, экзогенность повышена, диффузная неоднородность, утолщение стенок внутрипеченочных желчных протоков,

воротная вена 6 мм (норма), печеночные вены без особенностей. Кровоток трехфазный. В желудке и двенадцатиперстной кишке гиперсекреция натошак, стенки не утолщены.

УЗИ щитовидной железы: левая доля 1×0,7×2,6 см; правая доля 1×1×2,8 см. Перешеек 1 мм. Контур ровный. Эхогенность — норма. Паренхима неоднородна, множественные мелкие гипозоногенные участки — 1–2 мм. Кровоток усилен. Общий объем 2,213 см³ (норма 1,06–2,4).

Гормоны щитовидной железы в сыворотке крови в норме:

- Т₄ св. (тироксин свободный) — 14,44 (норма 11,04–20,84);
- ТТГ (тиреотропный гормон) — 3,82 (норма 0,67–4,5).

Копрограмма — норма: реакция на кровь — отр., растительная клетчатка — мало, крахмал внеклеточный — мало.

Антитела к глиадину:

- IgG 96 Ед/мл (норма < 12), IgA 95 Ед/мл (норма < 12).
- Антитела к тканевой трансглутаминазе:

- IgG 35 Ед/мл (норма < 10), IgA 150 Ед/мл (норма < 10).

Эзофагогастродуоденоскопия. Пищевод: слизистая оболочка бледно-розовая, сосудистый рисунок смазан, кардия смыкается полностью, перистальтика сохранена. В желудке много мутной слизи, складки утолщены, отечны. Слизистая оболочка пестрая и рыхлая. Перистальтика сохранена. Привратник смыкается, отеchnый. Двенадцатиперстная кишка: луковица средних размеров, слизистая оболочка пестрая и рыхлая, отек слизистой оболочки, отсутствие ворсинок, поперечная исчерченность слизистой оболочки. Тошная кишка: отек слизистой оболочки, отсутствие ворсинок, поперечная исчерченность слизистой оболочки. Биопсия из тощей кишки — 2 фракции.

Заключение: Гастрит. Дуоденит (атрофический?). Еюнит (атрофический?).

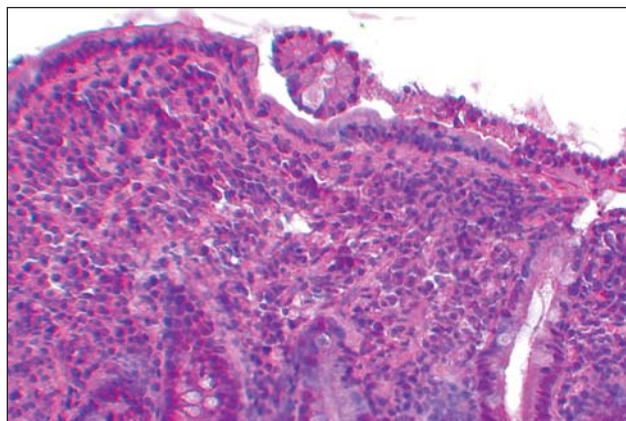
Морфологическое исследование слизистой оболочки тощей кишки (рис.). Кишечные ворсины отсутствуют. Клетки поверхностного эпителия в состоянии выраженной дистрофии. Небольшие хронические эрозии. Число межэпителиальных лимфоцитов увеличено. Крипты глубокие. Прлиферативная активность эпителия крипт усилена. Собственная пластинка обильно инфильтрирована лимфоцитами и плазмощитами. **Заключение:** Гистологическая картина атрофического еюнита соответствует клиническому диагнозу глютеновой энтеропатии в стадии Marsh 3С.

HLA-типирование: обнаружены аллели предрасположенности к целиакии:

- DQA1*05:01, 05:01;
- DQB1*02:01, 03:01 (гаплотип DQ2/DQ7).

Таким образом, на основании обнаружения неопровержимых доказательств — атрофической энтеропатии в стадии 3С по Marsh, резкого (15-кратного) повышения антител к тканевой трансглутаминазе (IgA anti-tTG), а также аллелей предрасположенности к целиакии HLA DQ2/DQ7 — ребенку был установлен **клинический диагноз:** «Целиакия, атипичная форма, период манифестации. Хронический гастродуоденит, атрофический дуоденит, еюнит».

Рис. Биоптат слизистой оболочки тощей кишки больного А. Полная атрофия (отсутствие) кишечных ворсинок, увеличение крипт, обильная лимфоплазмощитарная инфильтрация собственной пластинки, изменения соответствуют типу энтеропатии Marsh 3С



Особенностью данного случая является отсутствие у ребенка признаков мальабсорбции, скудость гастроинтестинальных симптомов, отсутствие явной отрицательной клинической реакции на введение в рацион глютено-содержащих продуктов, несмотря на выраженный иммунопатологический процесс в слизистой оболочке кишки, обнаруженный при обследовании.

Целью демонстрации данного клинического примера является привлечение внимания педиатров-гастроэнтерологов к проблеме атипичного и латентного течения целиакии у детей. В нашей стране не проводились масштабные скрининговые программы, поэтому, как правило, диагностируются только так называемые типичные случаи целиакии, проявляющиеся классическим синдромом нарушенного кишечного всасывания. Европейскими специалистами подчеркивается, что типичные классические проявления целиакии в действительности встречаются преимущественно у детей до 2 лет и гораздо реже, чем атипичные. Такие моносимптомы, как необъяснимые рецидивирующие боли в животе, увеличение, вздутие живота, повышенное газообразование, даже у ребенка с нормальным стулом и нормальными показателями физического развития, являются показаниями к обследованию на целиакию (антитела к тканевой трансглутаминазе, эндомизимум; HLA-типирование; эзофагогастродуоденоюноскопия (ЭГДЕС) с биопсией слизистой оболочки тонкой кишки). Хочется также подчеркнуть, что определение антител к глиадину в настоящее время не рекомендуется использовать для первичной диагностики целиакии [1], в том числе и у детей раннего возраста [13], ввиду их недостаточной специфичности. ЭГДЕС с биопсией при подозрении на целиакию должна выполняться только на фоне обычной, содержащей глютен, диеты.

К сожалению, как показывает наша практика и подтверждают данные литературы, необходимость строгого соблюдения безглютеновой диеты (комплаентность) детьми и родителями детей с атипичной целиакией осознается значительно хуже, чем при типичной форме, так

как заболевание протекает существенно легче, а зависимость симптомов от употребления глютена неочевидна [14, 15]. В этих случаях необходимо проведение настойчивой просветительской работы лечащим врачом, педи-

атром, гастроэнтерологом, а иногда и вмешательство психолога, так как последствиями несоблюдения диеты является значительный рост аутоиммунной и онкологической патологии [16].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Husby S., Koletsko S., Korponay-Szabo I.R. et al. ESPGHAN Guidelines for diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54 (1): 136–160.
- Micetic-Turk D. Epidemiology of coeliac disease. In: J. Dolinsek, T. Ornik, ed. Proceedings of international coeliac disease meeting, September 2007. Maribor University Medical Center. 2007. P. 37–48.
- Fasano A., Catassi C. Coeliac disease in children. *Best Practice Research Clinical Gastroenterology.* 2005; 19 (3): 467–478.
- Evans K.E., Sanders D.S. What is the use of biopsy and antibodies on coeliac disease diagnosis? *Journal of Internal Medicine.* 2011; 269 (6): 572–581.
- Maki M., Kallonen K., Lahdeaho M.L. et al. Changing pattern of childhood coeliac disease in Finland. *Acta Paediatr Scand.* 1998; 77: 408–412.
- Ravikumara M., Tuthill D.P., Jenkins H.R. The changing clinical presentation of coeliac disease. *Arch Dis Child.* 2006; 91: 969–971.
- Telega G., Bennet T.R., Werlin S. Emerging new clinical patterns in the presentation of coeliac disease. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008; 162 (2): 164–168.
- Garampazzi A., Rapa A., Mura S. et al. Clinical pattern of coeliac disease is still changing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45: 611–614.
- Fasano A. Clinical presentation of coeliac disease in the pediatric population. *Gastroenterology.* 2005; 128: 68–73.
- Metha G. The changing face of coeliac disease. *British Journal of Hospital Medicine.* 2008; 69 (2).
- Hadjivassiliou M. et al. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 318–330.
- Reilly N.R., Aguilar K., Hassid B.G. et al. Coeliac disease in normal-weight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 53 (5): 528–531.
- Richter T., Bossuyt X., Vermeersch P. et al. Determination of IgG and IgA antibodies against native gliadin is not helpful for the diagnosis of coeliac disease in children up to 2 years old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55 (1): 21–25.
- Fabiani E., Taccari L.M., Ratsch I.M. et al. Compliance with the gluten-free diet in adolescents with screening-detected coeliac disease: a 5-year follow-up study. *J Pediatr.* 2000; 136 (6): 841–843.
- McGowan K.E., Castiglione D.A., Butzner J.D. Long-term follow-up of coeliac disease: a comparison of children who were symptomatic or 'asymptomatic' at diagnosis. 13th International Coeliac Symposium, April 6–8. Amsterdam. 2009. P. 46. [Abstracts].
- Fasano A. Systemic autoimmune disorders in coeliac disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006; 22 (6): 674–679.

Информация для педиатров



МРТ

Исследование проводится на современном томографе 1,5 Тесла с высоким разрешением (8 каналов).

Для детей и взрослых пациентов:

- МРТ головного мозга.
- МРТ спинного мозга и позвоночника с возможностью визуализации сосудов шеи.
- МР ангиография головного мозга (как с контрастным усилением, так и без введения контрастного препарата).

- МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства.
- МРТ малого таза.
- МРХПГ — неинвазивная безконтрастная визуализация билиарной системы.
- МР урография — неинвазивная безконтрастная визуализация чашечно-лоханочной системы, мочеточников и мочевого пузыря.
- МРТ суставов.
- МРТ детям раннего возраста с анестезиологическим пособием (применение масочного наркоза для медикаментозного сна).

Кроме того, проводятся исследования минеральной плотности костной ткани на современном денситометре Lunar Prodigy:

- Денситометрия поясничного отдела позвоночника.
- Денситометрия тазобедренных суставов.
- Денситометрия предплечья.
- Денситометрия по программе Total Body.

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62. Отдел лучевой диагностики КДЦ НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН
Тел.: 8 (499) 134-10-65.