

М.О. Ревнова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Российская Федерация

Целиакия у детей. Клинический случай заболевания у пациента в возрасте 17 лет

Contacts:

Revnova Mariya Olegovna, PhD, professor of A.F. Tur Clinical Pediatric Department, Head of Pediatric Department № 4 of Hospital of St. Petersburg State Pediatric Medical University

Address: Litovskaya Street, 2, St. Petersburg, RF, 194100, **Tel.:** (812) 542-55-33, **e-mail:** revnoff@mail.ru

Article received: 02.07.2013, **Accepted for publication:** 26.08.2013

Статья посвящена целиакии — наследственному заболеванию с высокой частотой встречаемости и богатой клинической симптоматикой, названному «Великий мим» и все чаще выявляемому в Российской Федерации. Описаны симптомы заболевания, приведены группы пациентов, подлежащих обследованию на целиакию, а также основы диагностики с определением антител к тканевой трансглутаминазе и дезамидированным пептидам глиадина, выполнением биопсии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, и лечение, основанное на безглютеновой диете. Представлен случай тяжелого течения целиакии у ребенка в возрасте 17 лет, поступившего с резким отставанием в весе, росте, половом развитии и гастроэнтерологическими симптомами. В 17 лет вес составлял 26 кг, рост 145 см, отмечались постоянные боли в животе, нарушения стула, боли в костях, мышечные судороги, синкопальные состояния, головокружения. В результате лечения на фоне безглютеновой диеты наступила стойкая ремиссия.

Ключевые слова: дети, целиакия, диагностика, безглютеновая диета.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (4): 176–180)

ВВЕДЕНИЕ

Целиакия — достаточно сложное для диагностики заболевание, особенно когда оно манифестирует в старшем возрасте. В последние годы в России произошли заметные положительные сдвиги: не только педиатры, но и терапевты, а также специалисты других направлений (эндокринологи, аллергологи, стоматологи, инфекционисты, гинекологи) стали предполагать возможность наличия этого заболевания у пациентов. Рост числа верифицированных случаев в первую очередь связан с углублением интереса и понимания данной проблемы врачами практического звена и, как следствие,

использованием современных методов диагностики. Диагностика заболевания достаточно сложна. Особенно это касается скрытых форм, которые, согласно последним международным данным, встречаются в 6 раз чаще манифестных, и их своевременное выявление позволяет вовремя начать диетотерапию и избежать тяжелых, порой непоправимых последствий в будущем.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

В качестве иллюстрации приводим историю болезни, показательную с точки зрения правильной, но поздней диагностики.

М.О. Revnova

Saint-Petersburg Pediatric Medical University, Russian Federation

Celiac Disease in Children. A History Case with Onset at the Age of 17 Years

Being one of the most common representatives of malabsorption syndrome celiac disease has been diagnosed more and more often in Russia. Celiac disease is a hereditary condition with high prevalence and different symptoms called «Great Mimic». The article deals with diagnostics based on testing the antibodies to tTG, DPG, biopsies of the duodenum and gluten free diet. There is given an example of severe case of celiac disease in a 17-years-old boy with weight loss, delayed sexual development and severe gastrointestinal symptoms. Gluten free diet and proper treatment led to permanent remission.

Key words: celiac disease, children, diagnostic, gluten free diet.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (4): 176–180)

Пациент Е., 17 лет, поступил в СПбГПМА из Свердловской области 09.09.2003 г. с жалобами на значительное снижение веса, недостаточный рост, постоянную слабость, сонливость, судороги мышц конечностей, отечность голеней и стоп, периодическое вздутие живота, жидкий и кашицеобразный стул 1–2 раза в день, мигреноподобные головные боли. Состояние существенно ухудшилось летом 2003 г. на фоне потери веса, составившей 5 кг в течение 1 мес (с августа по сентябрь).

Диагноз направления: «Хронический энтероколит. Вторичная целиакия. Вторичная дисахаридазная недостаточность. Гипертензионно-гидроцефальный синдром в стадии субкомпенсации».

Анамнез жизни: родился от 4-й беременности (2 медицинских аборта, 1 роды), 2-х родов; старшему сыну, 23 года, здоров. Вес при рождении 3300 г, длина 51 см, окружность головы 35 см, груди — 33 см. Приложен к груди через 1 сут, грудь взял хорошо. Выписан на 5-е сут. Грудное вскармливание до 11 мес, прикормы получал с возраста 5 мес.

Голову держит с 1,5 мес, сидит с 6, стоит с 8, ходит с 11 мес. Прививался по календарю, прививки переносил хорошо. После 1 года часто отмечались случаи острых респираторных инфекций: до 2 лет 7 раз перенес острые респираторные инфекции, 1 раз бронхопневмонию. С 2 лет отмечалась рвота, разжижение стула, учащение его до 3 и более раз в сут, что было объяснено частым применением антибактериальных препаратов.

Анамнез болезни: в возрасте 2 лет 8 мес (1989) поступил в ОДКБ г. Екатеринбурга в тяжелом состоянии, обусловленном синдромом токсикоза с экзикозом на фоне неукротимой рвоты, поноса. Посевы кала на микроорганизмы были отрицательными. Ребенок с выраженными признаками дистрофии (вес около 8,5 кг) имел вид, характерный для детей с классической целиакией. Тогда же был впервые поставлен диагноз: «Вторичная целиакия». Предложена безглютеновая диета, при соблюдении которой наступило улучшение. Однако вскоре диету соблюдать перестал, в связи с чем неоднократно госпитализировался в гастроэнтерологическое отделение.

В возрасте 7 лет поступил в отделение эндокринологии Нижегородской ОДКБ для исключения патологии паращитовидных желез, поскольку были зарегистрированы остеопороз и судороги мышц нижних конечностей. Тогда же обнаружен атрофический дуоденит и еюнит, выполнена биопсия тонкой кишки, выявлены характерные гистологические признаки целиакии. Выписан в удовлетворительном состоянии с диагнозом: «Целиакия средней тяжести, фаза неполной клинико-лабораторной ремиссии, лактазная недостаточность, анемия, дисбактериоз кишечника». После выписки мальчик соблюдал диету примерно в течение 1 года с очень хорошим эффектом, но, со слов матери, не мог обходиться без ржаного хлеба, поэтому она стала давать ему по кусочку ржаного хлеба 1 раз в нед, затем — 1 раз в день. С 10 лет диету практически не соблюдал. В выписке из амбулаторной карты указано, что «2–3 раза в год отмечались обострения на фоне интеркуррентных заболеваний и погрешностей в диете, в связи с чем посту-

пал на лечение в детское отделение по месту жительства в состоянии средней тяжести». На фоне дезинтоксикационной терапии, приема ферментных и гепатопротективных препаратов состояние улучшалось.

С октября 2002 по июль 2003 г. состояние прогрессивно ухудшилось: появились резкая слабость, боли в животе, судороги мышц верхних и нижних конечностей, отечность голеней и стоп, полностью непереваренный водянистый стул 1–2 раза/сут; исчез аппетит.

В июле 2003 г. поступил в институт, во время экзаменов он неоднократно терял сознание.

С августа по сентябрь 2003 г. потеря в весе составила 5 кг (с 31 до 26 кг). Мальчик госпитализирован в педиатрическое отделение № 4 Клиники СПбГПМА 09.09.03 г. Состояние при поступлении тяжелое, обусловленное тяжелой степенью дистрофии, нарушениями белково-минерального обмена. Вес 26 кг, рост 145 см. Очень вялый, настроен негативно, плаксив. На вопросы отвечал неохотно. Кожа очень бледная, сухая. Подкожно-жировой слой полностью отсутствовал. Тоны сердца глухие, ЧСС 65 уд./мин. Дыхание везикулярное. Живот мягкий, несколько вздут. Индекс Андронеску 48%. Печень, селезенка не увеличены.

Лабораторное и инструментальное обследование. Клинический анализ крови: эритроциты $2,49 \times 10^{12}$, Hb 97 г/л, цветовой показатель 1,17, лейкоциты $7,0 \times 10^9$, палочкоядерные лейкоциты 3%, сегментоядерные 70%, лимфоциты 26%, моноциты 1%; СОЭ 34 мм/ч. Макроцитоз, токсигенная зернистость нейтрофилов. Биохимическое исследование крови в динамике (при поступлении, через 1 мес и при выписке, соответственно): общий белок 36–45–61 г/л (N от 65 г/л), Na 136–138–142 (N 140), Cl 92–92–103 (N 96), K 2,5–2,7–5,0 (N 4,0), Ca 1,8–1,97–1,89 (N 2,5), Ca⁺⁺ 0,94–1,17 (N 1,13), P 0,45–0,94–1,19 (N 1,3) ммоль/л. Аланин-аминотрансфераза (АлТ) 101 у/л (N до 42 у/л), билирубин 15,0 мкмоль/л (N до 20 мкмоль/л), α -амилаза 220 у/л (N до 220); глюкоза, мочевины — в пределах нормальных значений.

К моменту выписки нормализовались практически все показатели, кроме АлТ, содержание которой составило 168 у/л.

Концентрация антиглиадиновых антител повышена умеренно: AGA IgA 50, IgG 92 ед. (N 25 и 35 ед., соответственно).

Анализ мочи: плотность 1,003, лейкоциты 1–2 в поле зрения.

Проба Зимницкого: плотность 1003–1018, суточный диурез 1300 мл, ночной — 600 мл.

Проба Реберга: клубочковая фильтрация 175 мл/мин, канальцевая реабсорбция 99%.

Суточная потеря белка с мочой составляла 0,049 г.

Рентгенограмма лучезапястных суставов: костный возраст соответствует паспортному. Выражен остеопороз. Р-грамма легких без особенностей.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Печень: нижний край у реберной дуги, ткань однородная. Эхогенность печени повышена. Сосуды не расшире-

ны. Желчный пузырь: стенка уплотнена. Поджелудочная железа визуализируется фрагментами из-за обилия газов в кишечнике. Почки: без особенностей.

Эхокардиография с доплеровским анализом: показатели сократительной способности миокарда на нижней границе нормы; створки клапанов интактны.

Эзофагогастродуоденоскопия: пищевод и желудок без особенностей. Двенадцатиперстная кишка: слизистая оболочка бледная, складчатость практически отсутствует, биоптаты с поверхности слизистой оболочки взяты с большими техническими сложностями.

При морфологическом исследовании: биоптат ориентирован неправильно, поэтому оценка данных морфометрии была затруднена. Визуально выражены укорочение и уплощение ворсинок, углубление крипт, дистрофические изменения клеток поверхностного эпителия. Очень большое число межэпителиальных лимфоцитов, значительная лимфоплазмацитарная инфильтрация. Изменения могут соответствовать 3-й стадии целиакии по классификации Marsh.

Консультация эндокринолога: задержка роста и полового развития.

Консультация кардиолога: миокардиодистрофия в структуре дистрофии. Недостаточность кровообращения I ст.

Лечение: строжайшая безглютеновая диета, временное исключение цельного молока, соевая смесь «Супр плюс» по 500 мл/сут, сбалансированное энтеральное питание «Нутридринк» по 200 мл/сут; тетрацилин, препараты магния, калия, фолиевой кислоты; растворы витаминов В₁₂, В₆, В₁, глюкозы 10% по 400 мл, электролитов — дробно в течение сут; пробиотики, ферменты. При попытках ввести внутривенно растворы глюкозы, аминоклазмы возникала аллергическая реакция в виде отека в области шеи. Антибактериальные препараты при внутримышечном введении также вызывали аллергические реакции.

В процессе лечения стал спокойным, уравновешенным, прекратились судороги мышц конечностей, головные боли; через 1,5 мес нормализовался стул, прибавил в весе 5 кг за 2 мес, прекратились боли в животе. Выписан в удовлетворительном состоянии с диагнозом: «Целиакия, тяжелое течение. Осложнения: задержка физического и полового развития. Миокардиодистрофия. Недостаточность кровообращения I ст. Анемия смешанного генеза легкой степени. Остеопороз. Синкопальные состояния в анамнезе».

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время о целиакии известно достаточно много, особенно у детей раннего возраста, что позволяет не ошибиться с постановкой диагноза и выбором тактики ведения больного. Однако необходимо привести сведения о некоторых ключевых моментах этого заболевания, т.к. с целиакией напрямую связаны не только такие иммунные аутоагрессивные заболевания, как сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, витилиго, но и лимфома кишечника [1].

Целиакия (глютеновая энтеропатия) — наследственное полисиндромное хроническое заболевание, возникающее вследствие поражения слизистой оболочки тонкой кишки глютеном (белком злаковых), вызывающим ее атрофию, и исчезновением повреждений после его полного устранения из пищи.

Целиакия — одна из часто встречающихся генетических болезней со средней частотой в Европе, составляющей 1 случай на 100–250 детей [2]. В России в связи с отсутствием популяционных многоцентровых обследований частота заболевания неизвестна, но по предварительным подсчетам она близка к европейской.

Клиническая картина целиакии разнообразна. Классическая форма проявляется клинически через 4–8 нед после введения в питание глютеномодержащих продуктов. Максимальная частота появления клинических симптомов целиакии приходится на возраст от 6 мес до 2 лет. Нередко болезнь начинается позже, иногда даже в школьном возрасте, под действием факторов, способствующих реализации генетических дефектов (кишечные инфекции или другие острые заболевания, стрессовые ситуации и т.п.). У детей раннего возраста происходит снижение массы тела, теряются приобретенные навыки, стул становится частым, обильным, светлым, вздувается живот, ребенок начинает кричать во сне, нарушается сон. Дети становятся агрессивными, капризными. При тяжелых формах диагноз обычно устанавливают вовремя и назначают диету. При клинически невыраженных формах заболевания, а также невнимательности родителей и врачей до момента постановки правильного диагноза зачастую проходит несколько лет. За это время в организме ребенка происходят тяжелые метаболические нарушения, которые иногда носят необратимый характер, особенно при присоединении аутоиммунных заболеваний, ассоциированных с целиакией [1, 3–5].

Целиакия может проявиться в любом возрасте: если у детей заболевание обычно развивается после введения глютена в первые 2 года жизни, то у взрослых она чаще всего проявляется после 30 лет [4].

В связи с вышесказанным, у врача всегда должна присутствовать настороженность в отношении целиакии, и педиатрам необходимо отслеживать связь между введением глютеномодержащих прикормов и появлением у ребенка вышеперечисленных симптомов через определенный промежуток времени, обычно составляющий 2–3 мес.

Клиническая картина болезни зависит от протяженности поражения кишки и степени атрофии ее слизистой оболочки: при поражении кишки на большом протяжении нарушаются процессы всасывания практически всех нутриентов с развитием манифестной тяжелой формы заболевания. В противоположность этому, больные с ограниченным поражением, включающим только двенадцатиперстную кишку и проксимальный отдел тощей, могут не иметь желудочно-кишечных симптомов. При обширном поражении тонкой кишки с тотальной или субтотальной атрофией происходит нарушение практически всех видов обмена [6].

По данным Национального института здоровья США [7], на целиакию должны быть обследованы пациенты:

- с гастроэнтерологическими симптомами, такими как хроническая диарея, синдром мальабсорбции, потеря в весе, вздутие живота, метеоризм, которые соответствуют синдрому раздраженного кишечника и непереносимость лактозы;
- железодефицитной анемией неясного происхождения, недостаточностью фолатов или витамина В₁₂, персистирующим повышением активности аминотрансфераз сыворотки, отставанием в росте, задержкой полового развития, хронической невынашиваемостью беременности, задержкой внутриутробного развития, персистирующим афтозным стоматитом, гипоплазией зубной эмали, идиопатической периферической нейропатией, мозжечковой атаксией, мигренеподобной головной болью;
- диабетом 1-го типа и другими аутоиммунными заболеваниями, близкие родственники больного с целиакией, больные с синдромами Шерешевского–Тернера, Дауна и Вильямса.

Основными методами диагностики целиакии являются [8]:

- клинико-лабораторный;
- биохимический (определение содержания антител к тканевой трансглутаминазе, дезамидированным пептидам глиадина);
- инструментальный (эзофагогастродуоденоскопия с последующей биопсией и гистологическим исследованием биоптата);
- дополнительный (определение HLA II класса).

Традиционные серологические тесты менее эффективны у детей в возрасте младше 2 лет, но все же определение антител к дезамидированным пептидам глиадина имеет значительные преимущества. Авторы установили, что положительный и отрицательный предиктивный уровень составил 100 и 94% для IgA, что явилось преимуществом перед антителами к эндомизию [9]. Обследование должно проводиться только на глютеносодержащей диете.

Существует 3 причины, по которым выраженная клиническая картина сочетается с отрицательными значениями тестов: селективный иммунодефицит IgA, переход на низкоглютеновую диету и ложноотрицательный результат. Именно поэтому выполнение биопсии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки обязательно.

Во время эндоскопической процедуры врач обращает внимание на вид слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (при целиакии она может быть атрофичной, бледной, со сниженной складчатостью, иметь нодулярность) и берет не менее 3 образцов биоптата из постбульбарного отдела. Описание биоптатов проводится в соответствии с классификацией Marsh [10].

Основа лечения целиакии заключается в соблюдении строгой пожизненной безглютеновой диеты, основанной на полном исключении из пищи продуктов, содержащих пшеницу, рожь, ячмень и овес. При подборе питания необходимо обращать внимание на «скрытый» глютен, который может присутствовать в продуктах. Допустимое количество мг глютена в расчете на 1 кг продукта составляет 20 ppm (parts per million).

Поскольку широкий ассортимент безглютеновых продуктов рассчитан в основном на детей старшего дошкольного и школьного возраста, достаточно сложно осуществить подбор питания ребенку раннего возраста. В таких ситуациях неоценимую помощь оказывают компании детского питания, производящие гарантированные безглютеновые прикормы (каши, мясные пюре и прочее), употребление которых позволяет значительно расширить рацион питания больных целиакией. К ним, например, относятся каши торговой марки «Semper»: «Рисовая с абрикосом» (с 4 мес), «Рисовая с малиной» (с 5 мес), «Кукурузная с тыквой, яблоком и абрикосом» (с 5 мес), «Рисовая с фруктами «Доброе утро» (с 6 мес), «Рисовая с бананами «Добрый вечер» (с 6 мес). По результатам официальной экспертизы, они содержат глютена менее чем 5 мг/кг продукта, т.е. соответствуют всем современным международным требованиям, регламентирующим продукты безглютенового питания.

Помимо отсутствия глютена предлагаемые, в частности, мясные однокомпонентные продукты прикорма «Semper» имеют множество преимуществ перед приготовленными дома продуктами из мяса:

- они идеально подходят для первого знакомства ребенка с мясом;
- изготовлены из нежирных сортов мяса;
- гомогенизированы, что облегчает полное усвоение белка и железа из мяса уже с 6-месячного возраста;
- не содержат соли, специй, растительного белка и бульона;
- удобно расфасованы в маленькие баночки по 80 г.

То же относится и к продуктам из благородных сортов рыбы.

Таким образом, пошаговая диагностика, приводящая к установлению диагноза, и правильное питание ребенка, больного целиакией, обеспечивают его гармоничное развитие и хорошее качество жизни в дальнейшем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный нами случай тяжелого течения целиакии демонстрирует существенное улучшение состояния ребенка на фоне строгой безглютеновой диеты за 2 мес госпитализации, несмотря на длительность заболевания, наличие тяжелых нарушений белково-минерального обмена, резкого отставания в физическом и половом развитии. В настоящее время пациенту Е. 27 лет, он соблюдает безглютеновую диету и практически здоров.

REFERENCES

1. Collin P, Reunala T., Pukkala E. et al. *Gut*. 1994; 35: 1215–1218.
2. Korponay-Szabo I.R., Kovacs J.B., Czinner A. et al. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1999; 28: 26–30.
3. *Tseliakiya u detei. Pod red. S.V. Bel'mera i M.O. Revnovo* [Coeliac Disease in Children. Edited by S.V. Bel'mer, M.O. Revnova]. Moscow, Medpraktika-M, 2013. 414 p.
4. Klyueva Zh.I., Titova L.S., Patarakina A.A. *Khronicheskie nespe-tsificheskie zabolevaniya kischechnika u detei* [Chronic Nonspecific Diseases of Intestinal Tract in Children]. Moscow, 1986. pp. 44–66.
5. Tabolin V.A., Mukhina Yu.G., Bel'mer S.V. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii gepatologii koloproktologii — The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 1996; 6 (3): 11–20.
6. Grebenev A.L., Myagkova L.P. *Ruk-vo po gastroenterologii* [Guideline on Gastroenterology]. Moscow, 1996. 432 p.
7. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Celiac Disease. 2004. Available at: <http://consensus.nih.gov.proxy1.lib.umanitoba.ca/>
8. Revnova M.O. *Tseliakiya. Uch.-metod. pos* [Coeliac Disease. Guidance Manual]. St. Petersburg, 1998. 23 p.
9. Mubarac A., Gmelig-Meyling F.H., Wolters V.M. *APMIS*. 2011; 119: 894–900.
10. Oberhuber G., Granditsch G., Vogelsang H. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999; 11: 1185.