

АТИПИЧНАЯ ЦЕЛИАКИЯ У ДЕТЕЙ: ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

[А. Н. Данилов², Д. А. Данилов², Д. Ю. Латышев¹, Ю. Ф. Лобанов¹, К. Г. Печкина²](#)

¹ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Барнаул)

²КГБУЗ «Детская городская больница № 1» (г. Барнаул)

В исследовании приняли участие 254 ребенка в возрасте от 2 до 14 лет с признаками атипичной целиакии. Серологические маркеры целиакии были выявлены у 1/3 пациентов, при этом антитела к тканевой трансглутаминазе выявлялись значительно реже — у 20,5 %, чем к глиадину — у 79,5 % от числа серологически положительных пациентов. При анализе распределения серологических маркеров целиакии среди пяти изучаемых групп незначительно чаще антитела выявлялись у больных с ацетонемическими состояниями (40,0 % от числа обследованных), достоверно реже — только в группе больных с задержкой роста (5,6 % от числа обследованных). Прогностического влияния типа изучаемых маркеров, их сочетания и уровня повышения на результаты морфометрического исследования установлено не было.

Ключевые слова: атипичная целиакия, дети, антитела к глиадину, антитела к тканевой трансглутаминазе.

Данилов Александр Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент, главный врач КГБУЗ «Детская городская больница № 1», г. Барнаул, рабочий телефон: 8 (3852) 61-91-85, e-mail: detbol1.1@mail.ru

Данилов Денис Александрович — заведующий дневным стационаром КГБУЗ «Детская городская больница № 1», г. Барнаул, рабочий телефон: 8 (3852) 61-89-73, e-mail: tower33@mail.ru

Латышев Дмитрий Юрьевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии № 2 ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул, рабочий телефон: 8 (3852) 36-91-59, e-mail: ldy2014@mail.ru

Лобанов Юрий Федорович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии № 2 ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул, рабочий телефон: 8 (3852) 36-91-59, e-mail: ped2@agmu.ru

Печкина Ксения Геннадьевна — врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии КГБУЗ «Детская городская больница № 1», г. Барнаул, рабочий телефон: 8 (3852) 61-91-84, e-mail: pec-kseniya@yandex.ru

Введение. Согласно «Проекту протокола диагностики и лечения целиакии у детей» больным с целиакией для подтверждения диагноза на первом этапе должно быть проведено серологическое исследование [1].

Возможно определение в крови антиглиадиновых, антиэндомизимальных антител, а также антител к тканевой трансглутаминазе. Подчеркивается, что в настоящее время наиболее информативным считается определение антител к тканевой трансглутаминазе, в то время как наиболее доступным является определение антител к глиадину [1–3].

Исследование на антитела к глиадину IgA и антитела к глиадину IgG проводится в качестве предварительного скринингового исследования при клинических подозрениях на целиакию и для решения вопроса о проведении биопсии с гистологическим исследованием для подтверждения диагноза. Чувствительность определения антитела к глиадину IgA для диагностики энтеропатии составляет 87–100 %, специфичность — 62–94,5 %. Определение же антитела к глиадину IgG обладает большей чувствительностью, но меньшей специфичностью [4]. Тканевая трансглутаминаза — основной эндомизимальный аутоантиген при целиакии. Чувствительность и специфичность этого метода достигает 90–95 % [5, 6].

В целом существует ряд ограничений для применения серологических тестов, и подчеркивается необходимость конечного гистологического исследования для установления диагноза.

По данным М. О. Ревновой, предполагается более низкая чувствительность и специфичность серологического метода у детей, по сравнению со взрослыми [2]. При этом чувствительность и специфичность серологических методов при различных клинических вариантах атипичной целиакии практически не изучалась.

Ряд работ посвящены распространенности отдельных типов антител в группах риска по атипичной целиакии. Так скрининговое обследование М. Н. Шариповой 400 детей из группы риска, таких как рефрактерная анемия, низкорослость, дисфункция кишечника, выявило повышение титра антиглиадиновых антител у 86-ти детей (21,5 %) [7]. Однако список групп риска может быть расширен за счет аллергических заболеваний, алопеции, белково-энергетической недостаточности и других болезней [2]. Поэтому проведение скрининга различных типов антител в группах риска представляет важным.

Цель исследования: установить распространенность серологических маркеров в группах риска по атипичной целиакии и сопоставить полученные результаты с данными морфометрического исследования биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки.

Материалы и методы. Обследовано 254 ребенка в возрасте от 2 до 14 лет с клиническими признаками атипичной целиакии. В исследование были включены 123 ребенка мужского и 131 — женского пола. Все пациенты по ведущему симптому были разделены на 5 групп: 1-я — с недостаточностью питания — 57 больных; 2-я — с задержкой роста — 36 пациентов; 3-я — с острыми или рецидивирующими ацетонемическими состояниями — 30 детей; 4-я — с аллергодерматозами (атопический дерматит, острая и хроническая крапивница, кожные проявления пищевой аллергии) — 52 ребенка; 5-я — с хроническими нарушениями стула (синдром раздраженного кишечника с диареей и запорами, хроническая диарея, хронический запор) — 79 пациентов.

Всем детям проведено стационарное обследование согласно профилю основного заболевания, и дополнительно у всех больных исследован уровень антител к глиадину (иммуноглобулины классов А и G) и к тканевой трансглутаминазе (иммуноглобулины классов А и G). У 28-ми пациентов из группы с положительными иммунологическими маркерами целиакии проведено морфологическое исследование биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки.

В дальнейшем было выделено 2 подгруппы: 1-я — пациенты с гистологически подтвержденным диагнозом — 12 детей; 2-я — пациенты с отрицательными результатами морфологического исследования — 16 детей.

Статистическая обработка проведена при помощи программы «BIOSTAT» версии 4.03 для Windows. При оценке статистической достоверности полученных результатов проводился расчет критериев Манна-Уитни и Фишера, значения $p < 0,05$ расценивались как значимые. У всех пациентов, принимавших участие в исследовании, получено добровольное информированное согласие.

Результаты. Установлено, что в общей группе серологические маркеры целиакии выявлены почти у каждого третьего пациента — у 73-х детей, что составило 28,7 % от числа обследованных. При анализе распределения серологических маркеров целиакии среди пяти изучаемых групп антитела к глиадину или тканевой трансглутаминазе в равной степени выявляются у больных с дефицитом веса (31,6 % от числа обследованных), с аллергодерматозами (32,7 % от числа обследованных) и нарушениями стула (30,4 % от числа обследованных). Незначительно чаще данные антитела выявляются у больных с ацетонемическими состояниями (40,0 % от числа обследованных). Достоверно реже серологические маркеры целиакии встречаются только в группе больных с задержкой роста (5,6 % от числа обследованных).

Как известно разные виды антител обладают разной чувствительностью и специфичностью. При этом наиболее специфичными при целиакии являются антитела к тканевой трансглутаминазе, а антитела к глиадину обладают меньшей специфичностью.

При анализе распределения отдельных видов антител в изучаемых пяти группах получены следующие данные. В общей группе антитела к тканевой трансглутаминазе выявляются значительно реже, чем глиадину — у 15-ти детей (20,5 % от числа серологически положительных, или 5,9 % от общего числа обследованных). Соответственно антитела к глиадину выявляются у 58-ми детей (79,5 % от числа серологически положительных или у 22,8 % от общего числа обследованных).

Среди изучаемых групп пациенты с наличием антител к тканевой трансглутаминазе распределились следующим образом. Наиболее часто антитела к тканевой трансглутаминазе выявляются в группе больных с недостаточностью питания — у 8-ми детей, что составило 44,4 % от числа серологически положительных пациентов в этой группе, что достоверно чаще, чем в группах больных с ацетонемическими состояниями и хроническими нарушениями стула. Доля больных с положительными антителами к тканевой трансглутаминазе от числа серологически положительных пациентов в этих группах составила 8,3 и 12,5 % соответственно. Несколько чаще данный вид антител определяется у пациентов с аллергодерматозами — 17,6 % от числа серологически положительных пациентов. Среди детей из группы с задержкой роста данный вид антител не определялся. Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

Распространенность серологических маркеров целиакии в изучаемых группах

Маркеры целиакии	Недостаточность питания, n = 57		Задержка роста, n = 36		Ацетонем. состояния, n = 30		Аллерго-дерматозы, n = 52		Нарушения стула, n = 79	
	Абс. ч.	%	Абс.ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Всего с положительными тестами, из них:	18	31,6	2	5,6	12	40	17	32,7	24	30,4
1) антитела к глиадину*	10	55,6	2	100	11	91,7	14	82,4	21	87,5
2) антитела к трансглутаминазе*	8	44,4	0	0	1	8,3	3	17,6	3	12,5
Р для строки «всего с положительными тестами»	$P_{1-2} = 0,007$ $P_{1-3} = 0,584$ $P_{1-4} = 0,935$ $P_{1-5} = 0,969$		$P_{2-3} = 0,002$ $P_{2-4} = 0,005$ $P_{2-5} = 0,007$		$P_{3-4} = 0,699$ $P_{3-5} = 0,468$		$P_{4-5} = 0,931$		—	
Р для строки «антитела к трансглутаминазе»	$P_{1-2} = 0,495$ $P_{1-3} = 0,049$ $P_{1-4} = 0,146$ $P_{1-5} = 0,033$		$P_{2-3} = 1,000$ $P_{2-4} = 1,000$ $P_{2-5} = 1,000$		$P_{3-4} = 0,622$ $P_{3-5} = 1,000$		$P_{4-5} = 0,679$		—	

Примечание: * — указана доля (%) от числа пациентов в группе с положительными серологическими тестами

При оценке влияния пола пациентов на результаты серологического исследования установлено, что число детей с положительными серологическими тестами среди мальчиков составило 36 детей, что составляет 29,2 %, а среди девочек — 37 детей, что составляет 28,4 % ($p = 0,967$). Таким образом, серологические маркеры целиакии в исследуемых группах в равной степени выявляются у мальчиков и девочек.

Как указано выше, антитела к глиадину выявляются чаще, чем антитела к тканевой трансглутаминазе. При этом антитела к глиадину и тканевой трансглутаминазе могут относиться к иммуноглобулинам класса А или G. Установлено, что антитела к глиадину, относящиеся к иммуноглобулинам класса G, встречаются достоверно чаще, чем относящиеся к классу А. Выявляемые антитела к тканевой трансглутаминазе, наоборот, несколько чаще относятся к иммуноглобулинам класса А, чем G, но статистически эти различия недостоверны. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Распределение серологических маркеров целиакии в зависимости от типа антител у серологически положительных пациентов (n = 73)*

Тип антител	Ig A		Ig G		P
	Абс. ч.	%	Абс ч.	%	
Антитела к глиадину	13	17,8	61	83,5	$P = 0,000$
Антитела к тканевой трансглутаминазе	11	15,1	6	8,2	$P = 0,302$

Примечание: * — у одного больного может определяться более одного серологического маркера

Учитывая, что у одного пациента может определяться несколько серологических маркеров целиакии, мы проанализировали встречающиеся сочетания. Всего

одновременно несколько маркеров целиакии выявлено у 17-ти пациентов, что составляет 23,2 % от числа серологически положительных пациентов. При этом определяются следующие сочетания: одновременное повышение уровня антител к глиадину А и G — у 9-ти детей (12,3 % от числа серологически положительных пациентов), к тканевой трансглутаминазе А и G — у 4-х детей (5,4 % от числа серологически положительных пациентов). Одновременное повышение уровня антител к глиадину и тканевой трансглутаминазе также у 4-х пациентов (5,4 % от числа обследованных).

В ряде протоколов диагностики целиакии предлагается учитывать цифровые значения уровня повышения антител. Так, при повышении уровня антител к тканевой трансглутаминазе более 10 норм у ребенка с признаками типичной целиакии, наличии генетических маркеров целиакии и положительных антител к эндомизию диагноз целиакии может быть установлен без морфологического исследования. В случае наличия признаков атипичной целиакии, наличия генетических маркеров целиакии и повышения уровня антител к тканевой трансглутаминазе более 3 норм — это является показанием для проведения морфометрического исследования.

В нашем исследовании выраженность повышения уровня антител колебалась в значительных пределах по всем показателям. Средний уровень повышения антител к глиадину класса G составил $3,55 \pm 2,56$ норм (максимальное значение 12,4; минимальное — 1,1; медиана — 2,7). Средний уровень повышения антител к глиадину класса А составил $2,57 \pm 1,99$ норм (максимальное значение 8; минимальное — 1,9; медиана — 1,9). Наиболее высокие цифры касались антител к тканевой трансглутаминазе класса А, среднее значение составило $7,07 \pm 9,18$ норм (максимальное значение 26; минимальное — 1,2; медиана — 2,1). Для антител к глиадину класса G среднее значение составило $2,86 \pm 3,04$ норм (максимальное значение 9; минимальное — 1,1; медиана — 1,35). Таким образом, повышение уровня антител к глиадину и тканевой трансглутаминазе класса G составило около 3 норм, а к тканевой трансглутаминазе класса А несколько выше — около 7 норм. При этом во всех группах отмечалось значительное колебание показателей.

Важным представляется провести сравнения результатов серологического и морфометрического исследований у больных с атипичной целиакией. В нашем исследовании на втором этапе морфометрическое исследование проведено у 28-ми детей с положительными серологическими маркерами целиакии. Гистологические признаки целиакии выявлены у 12-ти детей — 42,8 % от числа обследованных (подгруппа 1), отрицательные результаты получены у 16-ти детей — 57,2 % от числа обследованных (подгруппа 2).

При сопоставлении результатов серологического и гистологического исследований установлено, что антитела к глиадину выявлены у 8-ми (66,6 %) детей, а к тканевой трансглутаминазе — у 4-х (33,4 %) детей из 12-ти детей с гистологически подтвержденной целиакией. При этом в группе из 16-ти детей с отрицательными результатами гистологического исследования антитела к глиадину выявляются чаще — у 13-ти (81,2 %) пациентов, а к тканевой трансглутаминазе несколько реже — у 3-х (18,8 %) детей, но статистические различия между группами недостоверны ($p = 0,418$).

Фактором для отбора пациентов для морфологического исследования может служить одновременное выявление нескольких серологических маркеров целиакии. Среди детей с гистологическими признаками целиакии (подгруппа 1) два и более серологических маркера целиакии выявлены у 4-х детей (33,3 %), а среди детей без гистологических признаков целиакии (подгруппа 2) — у 2-х детей (12,5 %), $p = 0,354$. Таким образом, среди

больных с гистологически подтвержденной целиакией антитела к тканевой трансглутаминазе и сочетание нескольких серологических маркеров отмечается несколько чаще, но статистически различия недостоверны.

Возможным фактором, оказывающим влияние на результаты морфометрического исследования, может быть уровень повышения антител. Учитывая, что в нашем исследовании в обеих подгруппах чаще определялись антитела к глиадину класса G, проведена оценка значения повышения уровня данного серологического маркера.

Средний уровень данного маркера в группе с подтвержденной целиакией составил $4,65 \pm 2,6$ норм, а во второй группе несколько ниже — $3,31 \pm 1,8$ норм, но статистически данные различия недостоверны ($p = 0,280$, значение получено методом расчета критерия Мана-Уитни).

Выводы

1. Серологические маркеры целиакии выявлены у 1/3 пациентов с признаками атипичной целиакии. Серологические маркеры целиакии с равной частотой определяются у мальчиков и девочек. При этом с равной частотой в группах детей с недостаточностью питания (31,6 %), хроническими нарушениями стула (30,4 %) и аллергодерматозами (32,7 %) и достоверно реже в группе детей с задержкой роста (5,6 %).
2. Антитела к тканевой трансглутаминазе, как наиболее специфичные маркеры целиакии, выявляются значительно реже, чем к глиадину, — у 20,5 % от числа серологически положительных, или 5,9 % от общего числа обследованных. Антитела к тканевой трансглутаминазе чаще выявляются в группе детей с недостаточностью питания — у 44,4 % от числа серологически положительных пациентов, чем в других группах.
3. Средний уровень повышения показателей для антител к глиадину классов А и G и тканевой трансглутаминазе класса G составляет около 3 норм, а антител к тканевой трансглутаминазе класса А около 7 норм. Одновременное повышение двух и более маркеров отмечается у 23 % детей. Прогностического влияния типа изучаемых серологических маркеров, их сочетания и уровня повышения на результаты морфометрического исследования не установлено.

Список литературы

1. Бельмер С. В. Проект рабочего протокола диагностики и лечения целиакии у детей / С. В. Бельмер // *Вопр. дет. диетологии*. — 2004. — Т. 2, № 1. — С. 87-103.
2. Ревнова М. О. Целиакия : учебно-методическое пособие для врачей и студентов медицинских факультетов / М. О. Ревнова. — СПб. : Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, 2001. — 100 с.
3. Бельмер С. В. Целиакия : состояние проблемы / С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина, А. А. Коваленко // *Лечащий врач*. — 2003. — № 6. — С. 69-71.
4. Determination of Anti-Gliadin Antibodies in Serologic Tests for Coeliac Disease / F. G. Chirido [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95, N 5. — P. 508-516.
5. Dickey W. Endomysial Antibody of Coeliac / W. Dickey, D. F. Hughes, A. S. McMillan // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95, N 2. — P. 181-183.
6. MHC class I chain related gene A (MICA) modulates the development of coeliac disease in patients with the high risk heterodimer / A. Lopez-Vazquez [et al.] // *Gut*. — 2002. — Vol. 50. — P. 336-340.
7. Шарипова М. Н. Клинико-эпидемиологические и генетические особенности целиакии у детей Казахстана / М. Н. Шарипова // *Педиатрия*. — 2009. — № 1. — С. 106-108.

ATYPICAL GEE'S DISEASE AT CHILDREN: LABORATORY AND TOOL FEATURES

[*A. N. Danilov², D. A. Danilov², D. Y. Latyshev¹, Y. F. Lobanov¹, K. G. Pechkina²*](#)

¹*SBEI HPE «Altai state medical university» of the Russian Ministry of Health (Barnaul)*

²*RSBHE «Children municipal hospital N 1» (Barnaul)*

254 children aged from 2 till 14 years with signs of atypical coeliac disease took part in research. Serological markers of coeliac disease were revealed at 1/3 patients, thus antibodies to fabric transglutaminase were registered much less often — at 20,5 %, than to gliadine — at 79,5 % of number of serological positive patients. Antibodies were registered insignificantly more often at patients with acetone states (40,0 % of number surveyed) in the analysis of distribution the serological markers of coeliac disease among five studied groups, and it was reliable less often — only in group of patients with growth inhibition (5,6 % of number surveyed). Prognostic influence of type of the studied markers, their combination and level of rising on results of morphometric research wasn't established.

Keywords: atypical coeliac disease, children, antibodies to gliadine, antibodies to fabric transglutaminase.

About authors:

Danilov Alexander Nikolaevich — candidate of medical science assistant professor, chief physician at RSBHE «Children municipal hospital N 1», office phone: 8 (3852) 61-91-85, e-mail: detbol1.1@mail.ru

Danilov Denis Aleksandrovich — head of day hospital at RSBHE «Children municipal hospital N 1», office phone: 8 (3852) 61-89-73, e-mail: tower33@mail.ru

Latyshev Dmitry Yuryevich — candidate of medical science assistant of pediatrics chair N 2 at SBEI HPE «Altai state medical university» of the Russian Ministry of Health, office phone: 8 (3852) 36-91-59, e-mail: ldy2014@mail.ru

Lobanov Yuri Fedorovich — doctor of medical science professor, head of pediatrics chair N 2 at SBEI HPE «Altai state medical university» of the Russian Ministry of Health, office phone: 8 (3852) 36-91-59, e-mail: ped2@agmu.ru

Pechkina Ksenia Gennadyevna — gastroenterologist of gastroenterology unit at RSBHE «Children municipal hospital N 1», office phone: 8 (3852) 61-91-84, e-mail: pec-kseniya@yandex.ru

List of the Literature:

1. Belmer S. V. The draft of working protocol of diagnostics and treatment of coeliac disease at children / S. V. Belmer // Issues of pediatric dietology. — 2004. — Vol. 2, N 1. — P. 87-103.
2. Revnova M. O. Coeliac disease: educational and methodical grant for doctors and students of medical faculties / M. O. Revnova. — SPb. : St. Petersburg state pediatric medical academy, 2001. — 100 p.
3. Belmer S. V. Coeliac disease : state of a problem / S. V. Belmer, T. V. Gasilina, A. A.

- Kovalenko // Attending physician. — 2003. — N 6. — P. 69-71.
4. Determination of Anti-Gliadin Antibodies in Serologic Tests for Coeliac Disease / F. G. Chirido [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95, N 5. — P. 508-516.
 5. Dickey W. Endomysial Antibody of Coeliac / W. Dickey, D. F. Hughes, A. S. McMillan // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95, N 2. — P. 181-183.
 6. MHC class I chain related gene A (MICA) modulates the development of coeliac disease in patients with the high risk heterodimer / A. Lopez-Vazquez [et al.] // Gut. — 2002. — Vol. 50. — P. 336-340.
 7. Sharipova M. N. Clinical, epidemiological and genetic features of coeliac disease at children of Kazakhstan / M. N. Sharipova // Pediatrics. — 2009. — N 1. — P. 106-108.