



## ОСЛОЖНЕННАЯ ЦЕЛИАКИЯ У 4-ЛЕТНЕГО РЕБЕНКА С АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ЭНТЕРОПАТИЕЙ

Шаповалова Н. С.<sup>1</sup>, Ревнова М. О.<sup>1</sup>, Новикова В. П.<sup>2</sup>, Габрусская Т. В.<sup>1</sup>, Насыров Р. А.<sup>1</sup>, Красногорская О. Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Университет

<sup>2</sup> Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России

## COMPLICATED CELIAC DISEASE IN A 4 YEAR OLD CHILD WITH ALLERGIC ENTEROPATHY

Shapovalova N. S.<sup>1</sup>, Revnova M. O.<sup>1</sup>, Novikova V. P.<sup>2</sup>, Gabrusscaya T. V.<sup>1</sup>, Nasyrov R. A.<sup>1</sup>, Krasnogorskaya O. L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State Pediatric University

<sup>2</sup> Federal North-West medical research centre n. a. V. A. Almazov Of The Ministry Of Health Of Russia

Рисунки к статье см. цветную вклейку

**Шаповалова Наталья Сергеевна** — аспирант кафедры поликлинической педиатрии им. академика А. Ф. Тура  
**Ревнова Мария Олеговна** — д. м. н., профессор кафедры поликлинической педиатрии им. академика А. Ф. Тура  
**Новикова Валерия Павловна** — д. м. н., профессор  
**Габрусская Татьяна Викторовна** — ассистент кафедры гастроэнтерологии ФП и ДПО  
**Насыров Руслан Абдуллаевич** — д. м. н., профессор, проректор по научной работе  
**Красногорская Ольга Леонидовна** — к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины

**Новикова Валерия Павловна**

Novikova Valeriya P.  
novikova-vp@mail.ru

### Резюме:

Данная статья описывает клинический случай целиакии у ребенка. Особенности которого стало наличие сопутствующей патологии в виде аллергической энтеропатии, что затрудняло дифференциальную диагностику, и осложнения в виде вторичной энтеропатии. А также рассмотрена динамика пациента на фоне девятимесячной диеты. Данный случай является особенно интересным в виду растущей частоты аллергической патологии и глютен ассоциированных заболеваний.

**Ключевые слова:** дети, целиакия, аллергическая энтеропатия

### Summary:

This article describes a clinical case of celiac disease in child. The features of which was associated with allergic enteropathy, making it difficult to distinguish, and protein losing enteropathy secondary to celiac disease. The patient's dynamics on a nine-month diet was considered also. This case is particularly interesting to note the growing frequency of allergic disease and gluten related diseases

**Key words:** allergic enteropathy, clinical case of celiac disease in child

## Введение

Целиакия (глютеновая энтеропатия, кишечный инфантилизм, идиопатическая стеаторея, нетропическая спру) — наследственное полисиндромное хроническое системное аутоиммунное заболевание, обусловленное нарушением толерантности к глютену у генетически предрасположенных людей, которое характеризуется обратимой гиперрегенераторной атрофией слизистой оболочки тонкой кишки,

нарушающей пищевую абсорбцию на поврежденном участке [1,2].

Целиакия поражает примерно 1% населения по всему миру, и распространенность растет [3]. Клиническая картина заболевания очень вариабельна, у большинства пациентов с глютеновой энтеропатией болезнь протекает атипично с минимальными клиническими симптомами. В Европе на каждый

случай диагностики целиакии проведенной на основании клинического подозрения, имеется много случаев, которые остаются не диагностированными из-за того, что они протекали латентно, бессимптомно или же вследствие диагностической ошибки. Отношение диагностированных к не диагностированным случаям в Европе находится на уровне от 1:5 до 1:13. Нераспознанная целиакия опасна такими осложнениями как онкологические заболевания (аденокарцинома кишечника, интестинальная лимфома, ротоглоточные опухоли), остеопороз, бесплодие, аутоиммунными и другими заболеваниями [4–6]. Поэтому важно дифференцировать целиакию среди других глютен-ассоциированных нарушений, которые включают множество заболеваний. Но хотелось бы остановиться на аллергической энтеропатии и нецелиакийной чувствительности к глютену.

Для нее характерно быстрое появление гастроинтестинальных и внекишечных симптомов в первые минуты после употребления глютена. Ранее, когда использовались антитела первой генерации для определения целиакии, низко специфичные антиглиядиновые антитела — они определялись у таких больных. Также допустимо выявление низких титров антител к деамидированным пептидам глиадина

(anti-DPG). В то время как антитела к эндомиозию (EMA) и тканевой трансглутаминазе (anti-tTG) отрицательны. Атрофия кишечника не выявляется [7]. Если патогенез чувствительности к глютену остается совершенно неясным и, вероятно, имеет место прямое цитотоксическое действие пептида глиадина, то аллергия к злакам и целиакия, оба этих состояния вовлекают иммунную систему. В обоих случаях реакция на глютен связана с активацией Т-лимфоцитов в слизистой кишечника. Тем не менее, аллергия, чаще IgE – опосредованная, вызывает высвобождение химических медиаторов, таких как гистамин, из базофилов и тучных клеток. В отличие от этого, глютенная энтеропатия является аутоиммунным заболеванием, что подтверждается наличием конкретных серологических аутоантител (EMA, anti-tTG) [8, 9].

Для больных с аллергической энтеропатией характерно наличие аллергического анамнеза. Гастроинтестинальные симптомы появляются в первые часы, в отличие от целиакии, когда на манифестацию могут уходить не одни сутки. В лабораторной диагностике аллергии важно определение общего иммуноглобулина Е и специфических к злакам. Специфические антитела (EMA) отрицательны [9, 10].

## Клинический случай целиакии

**Жалобы.** Девочка Д., четырех лет поступила на четвертое педиатрическое отделение ГБОУ ВПО СПбГПМУ в мае 2014 года с жалобами на вздутие живота преимущественно к вечеру, плохие весовые прибавки при хорошем аппетите, нарушения стула: кашицеобразный светло-коричневый, иногда пенный стул один раз в сутки, потерю веса и отеки на ногах.

**Анамнез заболевания.** В ноябре 2013 года девочка перенесла острый гастроэнтерит неуточненной этиологии, затем беспокоили частые острые респираторные заболевания, лечение которых проводилось с применением антибактериальной терапии. После чего ребенок стал жаловаться на вздутие живота, преимущественно к вечеру, нарушение стула. На фоне хорошего аппетита девочка перестала прибавлять в весе и росте, потеряла 1 кг за 6 месяцев. С апреля 2014 года появились отеки на голенях и стопах. В мае родители обратились к врачу, и девочка была госпитализирована.

**Анамнез жизни.** Ребенок от первой беременности, протекавшей без особенностей. Мама хронических заболеваний не имела, инфекций при обследовании обнаружено не было. Роды срочные, на сороковой неделе, родоразрешение Кесаревым сечением в связи со слабостью родовой деятельности. Состояние новорожденного по шкале Апгар 8/9 баллов. Масса тела при рождении составила 4340 грамм, рост 56 сантиметров. К груди девочка была приложена в первые сутки, выписана из родильного дома в срок. Период новорожденности протекал без особенностей. Первый прикорм был введен в возрасте шести месяцев — овощи. Затем ввели каши, а в 9 месяцев мясной прикорм. Каких-либо реакций, кожных или со стороны желудочно-кишечного тракта на новые продукты питания у ребенка

мама не отмечала. Получала грудное вскармливание до трех лет. Массо-ростовые прибавки находились в четвертом центильном коридоре до четырех лет. Психомоторное развитие соответствовало возрасту. Девочка была привита согласно национальному календарю профилактических прививок. Детскими инфекциями не болела. На диспансерном учете у специалистов не состояла. Травм и операций не было. В 2 года отмечался эпизод запоров с задержкой стула до трех дней в течение двух недель после перенесенной респираторной инфекции. Отмечался однократный эпизод высыпаний на коже у девочки в возрасте полутора лет, который мама связала с новой зубной пастой.

Наследственность, со слов родителей, не отягощена. Аллергических и других хронических заболеваний в семье нет.

**Результаты обследования.** Антропометрические данные: рост 100 см, вес 14,5 кг. Индекс массы тела 14,5 (норма от 15) Долженствующий вес на данный рост у ребенка составляет 16,8 кг. Таким образом, дефицит веса 13,7%, что на границе легкой белково-калорийной недостаточности. Состояние удовлетворительное, самочувствие хорошее. Девочка активная, контактная, эмоциональный фон положительный. Кожные покровы чистые, бледные, на грудной клетке, передней брюшной стенке выражена сосудистая сеть. Отеков не определяется, пастозности также нет. Тургор тканей удовлетворительный, подкожно-жировой слой снижен. Статус сердечно-сосудистой и дыхательной систем без особенностей. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах вздут, безболезненный, пальпируются расширенные петли сигмовидной, слепой кишки. Печень пальпируется по краю реберной дуги, селезенка выступает на 0,5 см. Моче-

дата	22.05	27.05	03.06	10.06
Альбумин г/л	23.35	30.45	36.65	36.71
Глобулины г/л				
Альфа-1	4.04	3.47	3.19	3.13
Альфа-2	7.27	7.6	7.3	7.31
Бета-1	2.71	3.01	3.19	3.48
Бета-2	2.11	2.35	2.28	2.2
Гамма	3.53	4.13	4.39	5.16

**Таблица 1**  
Динамика показателей протеинограммы

испускание свободное, безболезненное. Стул кашицеобразный, светло-коричневый, пенистый, без патологических примесей.

При поступлении, в клиническом анализе крови, общем анализе мочи патологических изменений не выявлено. В копрограмме присутствовали мыла и жирные кислоты в небольшом количестве. Биохимический анализ крови выявил гипопроотеинемия, общий белок 43 г/л, при возрастной норме от 60 г/л. Значения электролитов, а именно натрия, калия, хлора, общего кальция, фосфора без патологии. АЛТ, АСТ, маркеры холестаза, амилаза, показатели функции почек: креатинин, мочевины, мочевиная кислота, ферменты: креатинфосфокиназа общая и ее сердечная фракция, лактатдегидрогеназа, С-реактивный белок — без патологии. Коагулограмма и кислотно-основное состояние в норме. В протеинограмме обнаружено снижение альбуминов до 23,35 г/л, которое было максимальным при поступлении. Динамика показателей представлена в таблице 1.

Иммунограмма показала дисиммуноглобулинемию третьего типа: гипоиммуноглобулинемия G, гипериммуноглобулинемия M, относительная T-лимфоцитопения, B-лимфоцитоз, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов. Дефицита иммуноглобулинов A выявлено не было.

По результатам анализов мочи, биохимических показателей, ультразвукового исследования почек данных за почечную патологию как причину гипоальбуминемии не получено. При этом, согласно реакции Трибуле-Вишнякова, которая обнаружила сывороточный белок и муцин в кале — присутствовала потеря белка через кишечник.

Серологического обследование не обнаружило течения скрытых инфекций: вируса простого герпеса 1 и 2 типов, Эпштейн-Барра, цитомегаловируса, хламидий и микоплазмы пневмонии. Антитела к аскаридам, эхинококкам, токсокарам, описторхам и трихинеллам также были отрицательны. Иммуногистохимическим анализом исключен лямблиоз. РНГА таких инфекций как дизентерия, иерсиниоз, псевдотуберкулез, сальмонеллез — не выявило. Учитывая копрограмму и результаты эластазы кала более 500 мкг/г исключили экзокринную недостаточность поджелудочной железы.

У данного ребенка была заподозрена целиакия, в связи с чем, выполнено серологического исследование. Методом непрямой реакции иммунофлюоресценции обнаружено значительное повышение антител к деамидированным пептидам глиадина 135.8 МЕ/мл IgG (при норме менее 10) и значительное повышение антител к тканевой трансглутаминазе — более 200 МЕ/мл IgA (при норме до 20). Проведено аллергологическое обследование. Имму-

ноглобулин E общий повешен до 289,22 МЕ/мл (при норме до 70 МЕ/мл), выявлена выраженная сенсебилизация к коровьему молоку и яйцу, а также низкая к овсу. Однако мама не связывала клинические проявления с употреблением данных продуктов.

Методом полимеразной цепной реакции real time у девочки был определен гаплотип HLA DQ2.2 ассоциированный с целиакией. Для уточнения диагноза необходимо было прибегнуть к эндоскопическому и последующему гистологическому обследованию. При ФЭГДС от 22.05. выявлен поверхностный антральный гастрит, поверхностный дуоденит. Морфологическое исследование биоптатов двенадцатиперстной кишки: в постбульбарном отделе определялось тотальное уплощение ворсин с углублением и крипталлизацией слизистой оболочки (Рисунок 1, Рисунок 2). Слои поверхностного эпителия с вакуольной дистрофией, слой клеток разрыхлен и местами инфильтрирован межэпителиальными лимфоцитами (МЭЛ) и эозинофильными лейкоцитами. В просвете одной крипты эозинофильный крипт-абсцесс (Рисунок 3) В криптах повышена митотическая активность, видны апоптотные тельца и одиночные МЭЛ. Строма между криптами диффузно инфильтрирована плазмочитами, эозинофильными лейкоцитами с дегрануляцией (Рисунок 4). Значительно уменьшено количество бокаловидных клеток и клеток Панета.

Заключение: хронический дуоденит высокой степени активности (криптит и крипт-абсцессы) с тотальной атрофией ворсин слизистой оболочки, что соответствует третьей стадии по классификации Марш.

Учитывая данные морфологического исследования двенадцатиперстной кишки необходимо было исключить болезнь Крона. Параклинической активности не было: лейкоциты, СОЭ, С-реактивный белок ферретин в норме. Уровень фекального кальпротектина был повышен незначительно 276мкг/г (норма 0–50), что не соответствует цифрам воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Фиброколоноскопия патологии не обнаружила, были взяты биоптаты сигмовидной кишки, в которых гистологических изменений выявлено не было. Рентгенологическое обследование включало пассаж с бариевой взвесью (эвакуаторная функция в пределах допустимых значений, удлинение сигмовидной кишки) и компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости. Эхокардиография выявила малую аномалию сердца в виде дополнительных хорд левого желудочка. Учитывая клиническую картину: жалобы на выраженное увеличение живота, плохие весовые прибавки при хорошем аппетите, нарушения стула в виде кашицеобразного светло-желтого один раз в день, частые

респираторные инфекции, данные серологического обследования: значительно повышение антител к деаμιрированным пептидам глиаина и тканевой трансглутаминазе, наличие гаплотипа DQ2.2., данные гистологического исследования: тотальную атрофию ворсин слизистой оболочки, можно говорить о наличии тяжелой стадии целиакии.

Заключительный диагноз: Диагноз основной: Целиакия типичная, тяжелое течение. Осложнения: Вторичная экссудативная энтеропатия. Сопутствующий: Аллергическая энтеропатия (сенсебилизация к коровьему молоку, яйцам). Дисиммуноглобулинемия третьего типа.

На отделении девочка получала следующую терапию: смесь Пептамен юниор по 500 мл x 2 раза в сутки, Эспумизан, Мезим-форте, Альбумин 10% по 50,0 мл x 1 раз № 12 внутривенно капельно, Носмектин, Цитиризин.

Пациентке была рекомендована строгая безглютеновая, безмолочная диета, с исключением яиц. Кроме того, предложено дополнительное питание в виде смеси Пептамен юниор, план амбулаторного ведения и контрольная плановая госпитализация через год.

**Динамика через девять месяцев диеты.** Жалоб не предъявляла, боли в животе купированы, аппетит хороший, стул нормализовался (оформленный, коричневатый, без патологических примесей один раз в сутки). За последние шесть месяцев девочка прибавила в весе 3 килограмма, а в росте 7 сантиметров. При осмотре: Рост 107 см, Вес 17 кг. Дефицит веса купирован. Состояние удовлетворительное. Соматический статус без особенностей. Самочувствие хорошее, ребенок активный. При обследовании: Клинические анализы крови и мочи, биохимические показатели крови, в том числе общий белок (65 г/л) в норме. УЗИ органов брюшной полости, ЭКГ, эластаза кала — патологии не выявили. Фекальный кальпротектин в динамике снизился с 276 мкг/г до 65 мкг/г (норма до 50 мкг/г). Выполнено контрольное эндоскопическое и морфологическое исследование: по ФЭГДС наблюдался поверхностный антральный гастрит, поверхностный бульбит. Гистологическое исследование биопатов слизистой двенадцатиперстной кишки показало умеренную диффузную лимфоплазмодитарную инфильтрацию стромы, единичные нейтрофилы, эозинофилы и МЭЛ. Ворсины длинные, крипты неглубокие (Рисунок 5).

По совокупности клинико-anamnestических данных, результатов ранее проведенного обследования, а также положительной динамики на фоне диеты был сделан вывод о наличии целиакии, аллергической энтеропатии с сенсебилизацией к белку коровьего молока, яйцу. Вторичная экссудативная энтеропатия, дефицит веса были купированы, девочка выписана в удовлетворительном состоянии под дальнейшее наблюдение участкового педиатра и гастроэнтеролога.

**Дифференциальный диагноз** проводился с кишечными, скрытыми вирусными инфекциями, глистно-паразитарной инвазией, которые были исключены в ходе серологического и иммуногистохимического обследования. Эндокринная недостаточность поджелудочной железы также не была

выявлена. Учитывая единичный крипт-абсцесс по данным гистологии, несколько повышенный уровень фекального кальпротектина и жалобы на боли в животе с нарушением стула и отсутствием весовых прибавок в клинике необходимо было исключить болезнь Крона. Учитывая отсутствие параклинической активности, неспецифическое незначительное повышение кальпротектина, данные фиброколоноскопии с последующим гистологическим исследованием данный диагноз не подтвердился. Гистологических изменений характерных для первичной экссудативной энтеропатии выявлено не было. Кроме того всегда необходимо дифференцировать целиакию среди других глютен-ассоциированных нарушений: аллергической энтеропатии и нецелиакийной чувствительности к глютену, для которых характерна прямая клиническая связь с глютенем, то есть появление жалоб сразу, в первые минуты приема глютена. Высокие титры антител и гистологические изменения в биоптатах двенадцатиперстной кишки также позволили исключить данное состояние.

**Особенности случая. Обсуждение.** Обычно приходится проводить дифференциальный диагноз аллергической энтеропатии и целиакии, но у данной девочки наблюдалось сочетание двух этих патологий. Повышенные антитела к деаμιрированным пептидам глиаина (anti-DPG) могут наблюдаться у больных с аллергической энтеропатией до умеренных значений, а антитела к глиадину и вовсе не используются в настоящее время ввиду низкой специфичности [7,8]. Повышенные титры антител к тканевой трансглутаминазе (anti-tTG) также могут встречаться при данном состоянии, так как являются маркером атрофии кишечника, которая в некоторой степени присуща аллергической энтеропатии. Однако в данном случае наблюдался очень высокий уровень, нетипичный для аллергической энтеропатии. Несмотря на высокий отрицательный предиктивный индекс для генетического исследования, гаплотипы целиакии встречаются у 30% здорового населения, в то время как морфология по-прежнему остается золотым стандартом диагностики глютенной энтеропатии. 1ая и 2ая стадии атрофии по Марш являются крайне неспецифичными и встречаются при патологии различной этиологии, в том числе и при гастроинтестинальной форме аллергии и таком частом состоянии как последствия перенесенной кишечной инфекции. Однако наша пациентка продемонстрировала тотальную атрофию ворсин, которая соответствует 3й стадии, что в совокупности с клиническо-anamnestическими и лабораторными данным позволило диагностировать целиакию. А повышение общего и специфическим иммуноглобулинов Е позволило говорить о сочетании с аллергической энтеропатией. Кроме того, у девочки наблюдалось экссудативная энтеропатия. Мама отмечала наличие отеков голеней и стоп, которые при поступлении не наблюдались. Все же, было зафиксировано снижение общего белка и альбуминов крови, исключена их потеря через почки, биохимические показатели печени были в норме. Обнаружен сывороточный альбумин в кале. Гистологическое исследование не выявило изменений характерных для первичной экссудативной энтеро-

патии (интестинальной липодистрофией или лимфангиоэктазией, например). Таким образом, имела место вторичная потеря белка, которая была купирована на фоне диеты. Разнообразная клиническая симптоматика глютенной энтеропатии, наличие атипичных и бессимптомных форм (потенциальная целиакия) создают трудности дифференциальной диагностики, особенно в детской практике. Когда пациенты просто не имеют длительного «стажа»

иммунопатологии, порой, достаточной глютенной нагрузки, от чего не демонстрируют выраженную атрофию кишечника. Обнаруживают, зачастую, низкую серологическую активность в возрасте до трех лет. Все это затрудняет постановку диагноза. Только сочетание всех возможных лабораторных и гистологических методов, настороженность врачей по поводу целиакии способствует своевременному распознаванию данного заболевания.

## Список литературы

1. Ревна М. О., Бельмер С. В. Целиакия у детей. Монография. Медпрактика. М. 2013;414
2. Ревна М. О., Шаповалова Н. С. Целиакия как аутоиммунное заболевание. Вопросы детской диетологии. 2015; 13 (3). 33–40
3. Ciarán P., Kelly C. P., Julio C Bai et al. Advances in Diagnosis and Management of Celiac Disease Gastroenterology. 2015; 148 (6): 1175–1186
4. Julio C Bai., Gino M. F., Corazza R. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 2012
5. Ludvigsson J. F., Card T. R., Kaukinen K. et al. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. United European Gastroenterology Journal. 2015; 3 (2) 106–120
6. Новикова В. П., Абдул-заде И. Э., Гуркин Ю. А. и др. К вопросу об аутоиммунном оофорите при целиакии у подростков и взрослых. Российский иммунологический журнал. 2008; 2 (2-3) 11:236–237.
7. Sapone A., Julio C Bai, Ciacci C. et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification BMC Medicine 2012, 10:13
8. Catassi C, Julio C. Bai, Bonaz B. et al. Non-Celiac Gluten Sensitivity: The New Frontier of Gluten Related Disorders Nutrients 2013; 5, 3839–3853
9. Elli L., Branchi F., Tomba C et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. World J Gastroenterol. 2015; 21; 21 (23): 7110–7119
10. Tovoli F, Masi C., Guidetti E. et al. Clinical and diagnostic aspects of gluten related disorders. World J. Clin. Cases. 2015; 3 (3): 275–284

К статье

Осложненная целиакия у 4-летнего ребенка с аллергической энтеропатией (стр. 83–87)

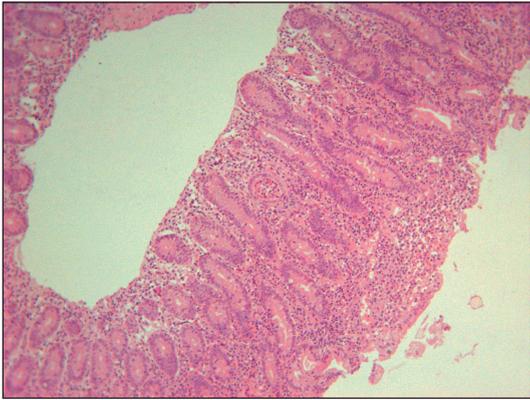


Рисунок 1  
Тотальное уплощение ворсин двенадцатиперстной кишки

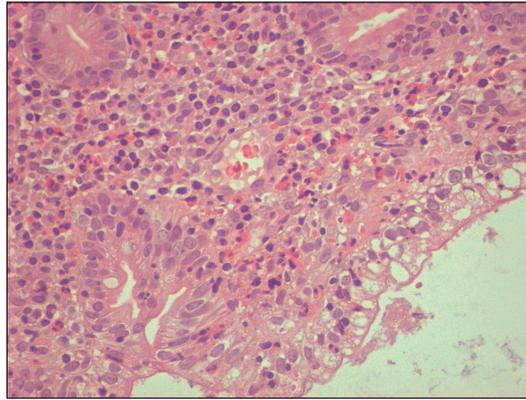


Рисунок 2  
Тотальное уплощение ворсин двенадцатиперстной кишки

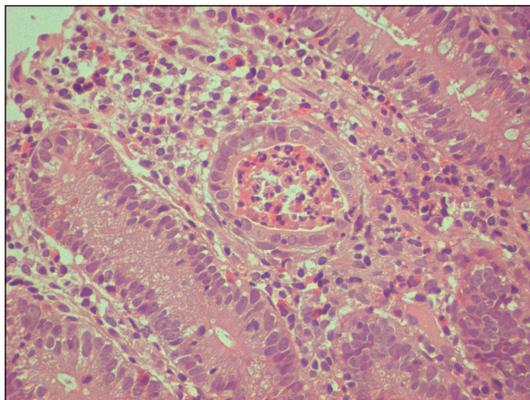


Рисунок 3  
Эозинофильный крипт-абсцесс

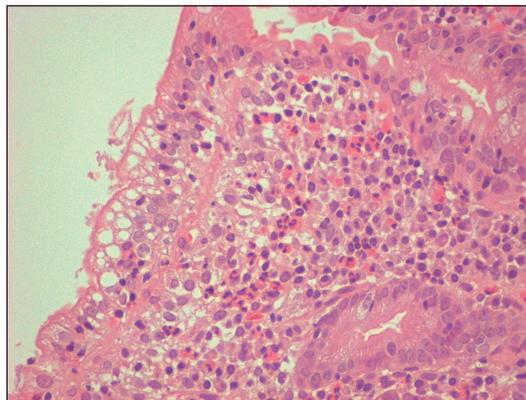


Рисунок 4  
Инфильтрация МЭЛ и эозинофилами поверхностного эпителия

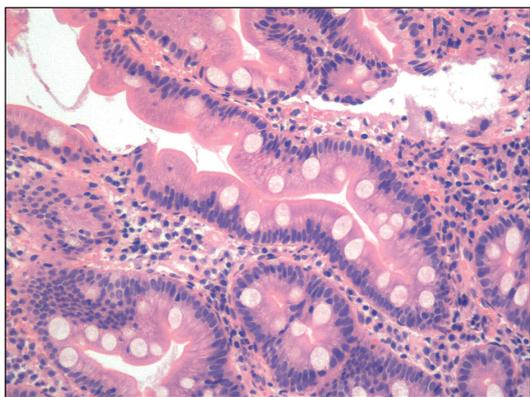


Рисунок 5  
Двенадцатиперстная кишка после девяти месяцев диеты.  
Гистологическая норма.