

*И.И.Саванович¹, Т.Н.Войтович¹, А.В.Сикорский¹, Л.П.Казачкова², Н.Г.Зенова²,
С.К.Клецкий³*

Клинико-диагностические параллели целиакии и недифференцированных системных заболеваний соединительной ткани на фоне длительной кортикостероидной терапии у детей

Белорусский государственный медицинский университет¹

УЗ «3 городская клиническая больница» г.Минска²

Городское клиническое патолого-анатомическое бюро г.Минска³

Целиакия (глютеновая болезнь, глютеновая энтеропатия, нетропическая спру, болезнь Ги–Гертера–Гейбнера; шифр по МКБ-10 – К 90.0) является хронической аутоиммунной энтеропатией, индуцируемой глютеном у генетически предрасположенных лиц и характеризуется развитием гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки и связанного с ней синдрома мальабсорбции (1,2,3). При длительном течении заболевания развиваются ассоциированные с глютеновой болезнью аутоиммунопатии (тиреоидит, ревматоидный артрит, склеродермия, системная красная волчанка, рассеянный склероз, миастения, гепатит, первичный билиарный цирроз, атаксия, сахарный диабет типа 1, эпилепсия, надпочечниковая недостаточность, герпетиформный дерматит Дюринга, алопеция и т.д.). Любое из них может быть единственным "атипичным" проявлением целиакии. За эту полисиндромность клинических проявлений целиакию часто называют "великий мим". Известно, что соотношение типичной и атипичной формы заболевания составляет 1 : 6 (3,4,5). Как известно, системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) относятся к ревматическим заболеваниям, а по международной классификации болезней X пересмотра причислены к XIII классу «болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани». По мнению Г.А.Лыскиной, в последние годы отмечается увеличение СКВ, дерматомиозита и других СЗСТ у детей как за счет улучшения диагностики (лучшая осведомленность врачей, появление новых диагностических методов), так и истинного увеличения заболеваемости (6). Тем не менее сохраняется тенденция не только к поздней диагностике, но и к гипердиагностике, что отражается на прогнозе СЗСТ или неправильно диагностируемой первичной болезни. Чаще других, СЗСТ приходится дифференцировать друг с другом, с хроническим гепатитом, лекарственной болезнью, онко- и инфекционными заболеваниями, туберкулезом (6). Афтозный стоматит может быть проявлением целого ряда заболеваний как инфекционной, так и неинфекционной этиологии, в том числе и системных поражений соединительной ткани, например, болезни Бехчета. По данным некоторых исследовательских групп, у 5% больных целиакией афтозный стоматит может быть единственным проявлением болезни (1,2,5).

В этой связи дифференциальная диагностика целиакии у детей остается

актуальной проблемой педиатрии из-за многообразия клинических проявлений. Особенно сложными для раннего распознавания остаются атипичные формы. Между тем, своевременная верификация с назначением агладиновой диеты определяет характер течения заболевания, качество жизни пациентов и прогноз.

В качестве примера сложности диагностики атипичной формы целиакии приводим следующее наблюдение.

Анамнез жизни. Мальчик от первой физиологически протекавшей беременности, первых срочных родов с весом 3400 г и ростом 52 см. На грудном вскармливании до 4 месяцев, с 5 месяцев получал прикорм, в том числе и глютенсодержащий. Нервно-психическое и физическое развитие на первом году соответствовало возрастному, вес и рост к году составили соответственно 10 кг и 75 см. Ребенок систематически проходил диспансерные осмотры, в 8 лет физическое развитие расценено как среднее гармоничное, а группа здоровья – I. Перенесенные заболевания: 11 месяцев – афтозный стоматит, 1 год 9 месяцев – острый гастроэнтероколит неинфекционной этиологии, 6 лет - проводилась операция Розера для коррекции фимоза. Динамику весо-ростовых показателей отражают графики (рис. 1).

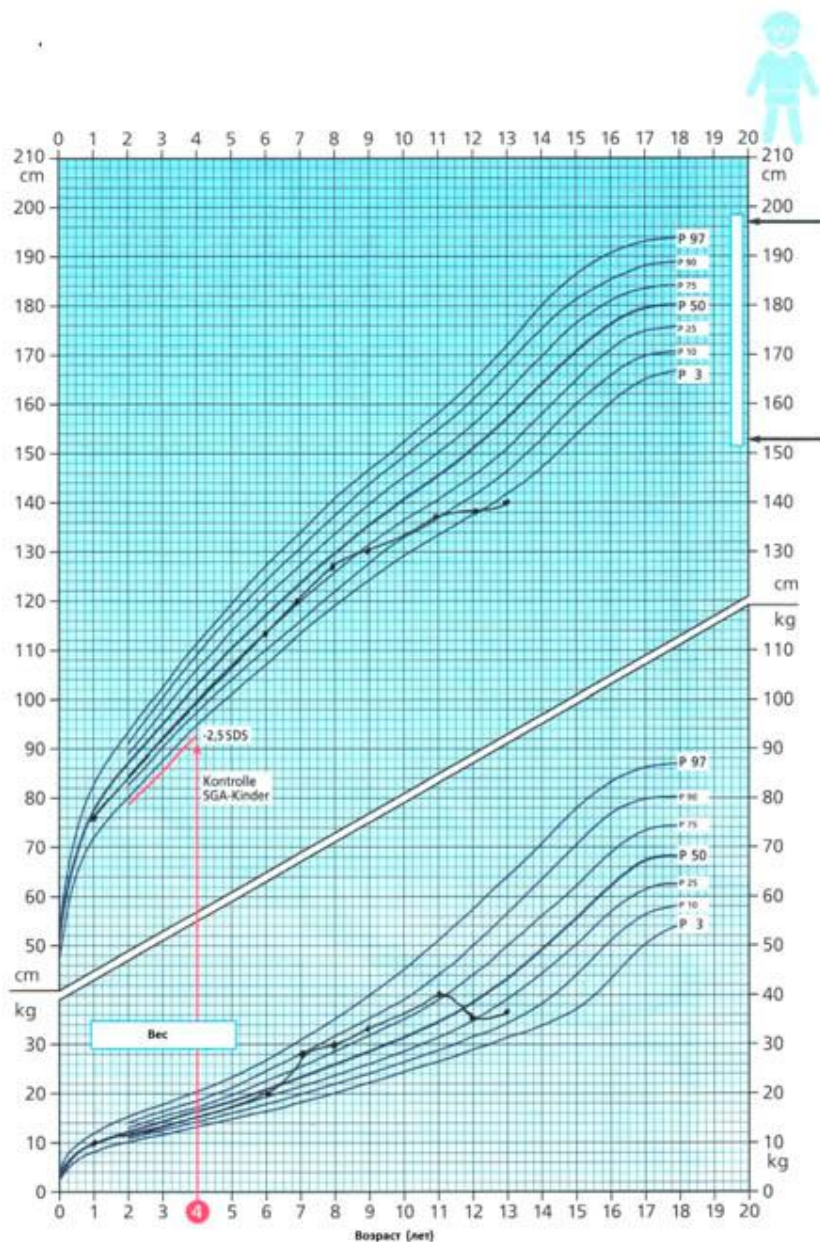


Рис.1 Весо-ростовые перцентильные кривые пациента N.N.

Анамнез заболевания. Впервые госпитализирован в центральную рай-онную больницу по месту жительства в мае 2006 года в возрасте 9 лет 10 месяцев с жалобами на слабость, потерю веса до 5 кг, афтозный стоматит. По тяжести состояния с диагнозом неревматический кардит, аритмическая форма, активная фаза был переведен в областную клиническую больницу (вес/рост - 28 кг/132 см). Как рутинные, так и специальные лабораторно-инструментальные исследования, за исключением острофазовых реактантов (СОЭ до 30-40 мм/час, СРБ до 80 мг/л (N до 10) и анемии первой степени, были без изменений. Показатели гемодинамики: АД 110/70 мм рт ст, ЧСС – 78/; ЭКГ – ритм синусовый, нормальное положение электрической оси сердца, неполная блокада правой ножки пучка Гиса; УЗИ сердца – соотношение камер и стенок не нарушено, сократительная способность миокарда удовлетворительная,

патологических потоков не зарегистрировано, дополнительная хорда в полости левого желудочка. На фоне проводимой терапии, включающей антибиотики, антимиотики и нестероидные противовоспалительные препараты, состояние пациента стабилизировалось и с диагнозом синдром системного воспалительного ответа, вторичное иммунодефицитное состояние, реконвалесцент стоматита, хронический гастродуоденит, стадия неполной ремиссии, анемия легкой степени ребенок был выписан для продолжения лечения по месту жительства.

В возрасте 10 лет через 2 месяца после предыдущего стационарного лечения ребенок повторно госпитализируется в ДИКБ г.Минска с жалобами на увеличение шейных лимфатических узлов. Лабораторные исследования исключили ВИЧ, ВЭБ, ЦМВ, гепатиты, герпетическую инфекцию, сифилис, Лайм-Боррелиоз, бруцеллез, иерсиниоз, малярию. В коагулограмме выявлено удлинение АПТВ до 56,4/ (норма 28-38), генез коагулопатии был связан со снижением активности фактора XII. Проводилось ультразвуковое исследование слюнных желез (диффузные изменения с увеличением левой слюнной железы), брюшной полости (минимальная гиперплазия печени без структурных изменений), щитовидной железы (без патологии), сердца (полости не расширены, клапанный аппарат не изменен, внутрисердечная гемодинамика не нарушена, сократительная функция миокарда в норме); КТ головного мозга (углубленные борозды). Ребенок осмотрен стоматологом, онкогематологом, лицевым хирургом, фтизиатром, кардиоревматологом, неврологом, эндокринологом. В анализах стабильно регистрировались повышенные цифры острофазовых реактантов (СОЭ до 45 мм/час, СРБ -12 мг/л (норма < 6), серомукоиды до 0,33 ед (норма до 0,22), фибриноген до 5,8 г/л). Проведенное лечение также включало антибактериальные, нестероидные противовоспалительные препараты, ацикловир. С клиническим диагнозом – генерализованная вирусно-бактериальная инфекция, коагулопатия со снижением активности фактора XII, левосторонний околоушный сиалоаденит ребенок был выписан с улучшением и рекомендациями повторного осмотра.

В сентябре 2006 года по инициативе родителей мальчик поступает в одну из центральных клиник России с прежними жалобами - периодические подъёмы температуры, ухудшение аппетита, похудение, слабость, стойкие воспалительные изменения в анализе крови. Лабораторно-инструментальные обследования были направлены на выяснение причин нарушений соматического статуса больного. Согласно выписке, в норме были: посев крови на стерильность, РПГА с сальмонелёзным, дизентерийным, иерсиниозным антигенами, ПЦР на цитомегаловирус, вирус Эпштейн–Барра, тесты для идентификации аутоиммунных заболеваний (антиядерный фактор, антинейтрофильные антитела, ревматоидный фактор, антитела IgA и IgG к *Saccharomyces cerevisiae*, антитела IgG к двуспиральной и однонитевой ДНК, тиреоидной пероксидазе). Пациенту проводилось УЗИ сердца (сформировано правильно, камеры, магистральные сосуды без особенностей, перегородки целы, морфология и кинетика клапанов в норме, перикард не изменен, систолическая функция в норме, диастолической дисфункции нет, патологические потоки не

обнаружены), ЭКГ (синусовая аритмия, ЧСС 72/, нормальное положение электрической оси, полувертикальная электрическая позиция, не-полная блокада правой ножки пучка Гиса), R-грамма грудной клетки и оценка функции внешнего дыхания (данные в норме), УЗИ и R-грамма органов брюшной полости (без особенностей), ФГДС (поверхностный антрум-гастрит, поверхностный бульбит, недостаточность кардии, рефлюкс-эзофагит I степени), ирригография (без особенностей), УЗИ слюнных желез (обычной эхоструктуры, в размерах не увеличены, за околоушными слюнными железами увеличенные лимфоузлы до 7-17 мм), туберкулинодиагностика (поствакцинальная аллергия, рекомендовано РМ с 2 ТЕ ежегодно в плановом порядке). Оценка иммунного статуса выявила снижение функциональной активности фагоцитирующих клеток, снижение относительной численности В-лимфоцитов (3% при норме 12-22%) на фоне повышения уровня иммуноглобулина А до 4,31 г/л (N- 0,41-2,37) и G до 14,41 г/л (N- 6,5-14,1) при нормальном IgM 1,2 г/л (N- 0,55- 2,1), а также увеличение фракции компонента С3 -2,13 г/л (N-0,9-1,8), С4- 0,48 г/л (N- 0,1-0,4). Численность Т-лимфоцитов была в допустимых пределах при незначительном снижении соотношения CD4/CD8 до 0,96 (норма 1,0-1,4). Кроме этого, был положительным титр антител к токсокарозному антигену. Изменения в иммунограмме расценены как иммунная дисфункция, возникшая на фоне затяжного воспалительного процесса невыясненной этиологии. Средством коррекции рекомендован деринат и миелопид. Пациент также осматривался специалистами (отоларингологом, лицевым хирургом, нейрохирургом, офтальмологом, детским онкологом, фтизиатром, клиническим иммунологом, гастроэнтерологом). В течение двух недель лечения и наблюдения (вермокс, гепабене, хилак-форте, деринат) у ребенка сохранялись подъемы температуры до фебрильных цифр преимущественно в вечернее время, которые самостоятельно снижались, физическая слабость, отсутствие аппетита, в лабораторных исследованиях - ускоренная СОЭ, повышенный уровень С-реактивный белок. Состояние было расценено как проявления системного заболевания соединительной ткани – недифференцированного коллагеноза. Ребенку по альтернирующей схеме назначен преднизолон на 6 месяцев. На фоне лечения начала снижаться температура, уровень острофазовых реактантов.

С 2007 года с диагнозом системное заболевание соединительной ткани недифференцированное (МКБ М 35.9) ребенок систематически наблюдался по месту жительства и в кардиоревматологическом отделении детской клинической больницы. Общая продолжительность приема преднизолона в средних и низких дозах преимущественно по альтернирующей схеме составила 2 года 8 месяцев. Попытки отмены преднизолона приводили к возобновлению эпизодов афтозного стоматита, отмечалась ускоренная СОЭ, повышенные цифры С-реактивного белка, серомукоидов. Сопутствующими заболеваниями были задержка физического развития, болезнь Хагемана, микрокиста правой доли щитовидной железы.

Впервые в Республиканском детском центре целиакии на базе 3 городской клинической больницы г.Минска ребенок консультирован в марте 2009 года (возраст - 12 лет 8 месяцев).

По данным анамнеза, наряду с основными жалобами у пациента в течение длительного времени отмечался сниженный аппетит, периодические боли и вздутие живота, эпизоды поносов. Серологический скрининг на целиакию выявил незначительное увеличение титра антитела к глиадину IgA - 20,4 МЕ/л (N - до 12) и IgG - 17,7 МЕ/л (N до 12), при нормальном уровне антител к тканевой трансглутаминазе (Ig G - 5,7МЕ/л (N до 10), IgA - 2,8 МЕ/л (N до 10). Было проведено ФГДС с еюнобиопсией. Морфологическое исследование свидетельствовало об отсутствии изменений в структуре тонкого кишечника. Несмотря на это, был предположен диагноз целиакия, атипичная форма. Основными признаками, на которые мы ориентировались, стали следующие: 1) наличие повышенных титров антител к глиадину, особенно IgA; 2) афтозный стоматит, как проявление атипичного течения целиакии; 3) наличие гастроинтестинальных нарушений; 4) характер течения глютенной болезни у пациента на фоне длительной кортикостероидной терапии, которая могла подавить выработку аутоантител к тканевой трансглутаминазе и морфологические изменения в слизистой кишечника.

Как известно, при целиакии нет абсолютных клинико-диагностических критериев. Базисом для диагностики у детей по-прежнему остаются критерии Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN-критерии), включающие:

- 1) клиническую картину как с традиционной триадой симптомов в виде хронической диареи, задержки темпов физического развития, увеличении окружности живота у детей раннего возраста после введения в питание глютенсодержащих блюд, так и целый ряд атипичных внекишечных симптомов, которые могут быть единственным проявлением болезни - низкорослость, рефрактерная железодефицитная анемия, задержка полового развития, нейропатии, боли в костях, дефекты зубной эмали, фолликулярный гиперкератоз, афтозный стоматит и т.д.;
- 2) характерную серологическую картину (уровень антител к тканевой трансглутаминазе и глиадину выше диагностически значимого титра)
- 3) морфологическую картину изменения слизистой тонкого кишечника, при которой из-за динамичности аутоиммунного воспаления может наблюдаться как нормальная архитектоника слизистой с единственным патологическим признаком – увеличением количества интраэпителиальных лимфоцитов, так и полная атрофия ворсинок;
- 4) нормализацию перечисленной симптоматики при соблюдении пациентами аглиадиновой диеты (АГД).

В этой связи как метод диагностики ребенку была назначена безглютеновая диета, на фоне которой уже на первой неделе купировались боли в животе, метеоризм, улучшился аппетит.

Дополнительные обследования включили денситометрию и консультацию ребенка в центре остеопороза (умеренно выраженный дефицит костной массы полифакторного генеза (наличие аутоиммунной патологии, прием преднизолона, задержка развития), Z – критерий 2,3). Мальчику назначен препараты кальция и витамин Д, миокальцик, ЛФК.

Через 4 месяца после начала АГД ребенок вновь госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение 3 городской клинической больницы г.Минска. Из анамнеза следовало, что на фоне лечебного питания отмечалось значительное улучшение самочувствия, повысилась физическая активность, родителями самостоятельно был отменен прием преднизолона, что однако не привело в течение 3 месяцев к рецидивам афтозного стоматита, ребенок поправился на 3 кг и вырос на 4 см. В контрольных анализах впервые за долгое время острофазовые реактанты снизились до нормы. Вместе с тем повторная эзофагогастродуоденоскопия с еюнобиопсией отличалась отрицательной динамикой в виде инфильтрации ворсинок кишечника интраэпителиальными лимфоцитами, соответствующей стадии I по Маршу, что, очевидно, могло быть связано с употреблением продуктов, содержащих скрытый глютен. Таким образом, по данным клинической картины, серологических тестов, морфобиопсии, нормализации симптоматики на фоне аглиадиновой диеты был подтвержден диагноз целиакия, атипичная форма.

Данный клинический случай интересен тем, что демонстрирует как течение атипичной формы целиакии, манифестировавшей в раннем школьном возрасте и характеризовавшейся рецидивирующим течением афтозного стоматита с лабораторными и клиническими признаками воспаления, напоминавшего течение системного заболевания соединительной ткани, не было своевременно распознано, что явилось поводом для назначения кортикостероидов *ex juvantibus*. Длительный курс преднизолонотерапии, по нашему мнению, мог привести как к подавлению выработки аутоантител к тканевой трансглутаминазе, так и специфического воспаления в слизистой тонкого кишечника, что создавало также дополнительные трудности в диагностике.

Таким образом, у больных с описанными выше клиническими проявлениями, неэффективностью традиционного лечения афтозного стоматита скрининговые серологические тесты на целиакию должны быть обязательными.

Литература

1. Green, P. R. Coeliac disease / P. R. Green, B. Jabri // *Lancet*. 2003. Vol. 362. P. 383–391.
2. Fasano, A. Current Approaches to Diagnosis and Treatment of Celiac Disease: An Evolving Spectrum / A. Fasano, S. Catassi // *Gastroenterology*. 2001. Vol. 120. P. 636–651.
3. Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов (ВОГ-OMGE) Целиакия Февраль 2005
http://www.omge.org/assets/downloads/ru/pdf/guidelines/g_data13_ru.pdf.
4. Walker-Smith, J. A. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of the Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition / J. A. Walker-Smith [et al.] // *Arch Dis Child*. 1990, Vol. 65. P. 909–911.
5. Рабочий протокол диагностики и лечения целиакии у детей // *Детская гастроэнтерология*. 2005. № 1. С. 38–46.
6. Лыскина, Г. А. Проблемы системных заболеваний соединительной ткани у детей / Г. А. Лыскина // *Педиатрия*. 2004 № 2. С. 46–52.