

УДК 616.3-053.2

СЕРОЛОГИЧЕСКОЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ДЕТЕЙ ИЗ ГРУППЫ РИСКА ПО РАЗВИТИЮ АТИПИЧНОЙ ФОРМЫ ЦЕЛИАКИИ

¹Данилов А.Н., ¹Данилов Д.А., ²Лобанов Ю.Ф., ¹Печкина К.Г.¹КГБУЗ «Детская городская больница № 1», Барнаул;²ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Барнаул, e-mail: tower33@mail.ru

В статье проведен анализ результатов серологического и морфометрического исследования детей с атипичной формой целиакии. 267 пациентов были обследованы на серологические маркеры целиакии (IgG и IgA АГА, IgG и IgA тТГ), и 62 ребенка, имевшие положительные антитела, составили группу риска по атипичной целиакии. Антитела IgG АГА у пациентов из группы риска определялись с наибольшей частотой. Основными клиническими признаками заболевания у детей с высокочувствительными маркерами к тТГ и АГА (62 пациента) явились: отставание в росте у 46 ($74,2 \pm 5,6$) пациентов, неврологические расстройства у 33 ($53,2 \pm 6,3$) пациентов, дефицит массы тела у 32 ($51,6 \pm 6,4$) пациентов, анемия у 19 ($30,6 \pm 5,9$) пациентов, атопический дерматит у 16 ($25,8 \pm 5,6$) пациентов. Среди ассоциированных заболеваний был отмечен сахарный диабет I типа. На основании клинических симптомов и данных серологического обследования, всем детям была проведена биопсия слизистой оболочки тонкой кишки, с последующим морфологическим исследованием биоптата. Важным показателем повреждения слизистой оболочки явилось соотношение высоты ворсинки к глубине крипты. Полученные показатели сравнивали с морфометрическими показателями неизмененной слизистой оболочки тонкой кишки. Согласно результатам морфологического исследования диагноз целиакии был подтвержден у 59 детей, у 2 детей диагноз был снят.

Ключевые слова: дети, атипичная целиакия, серологические исследования, морфометрия

SEROLOGICAL AND MORPHOMETRIC EXAMINATION OF CHILDREN AT RISK FOR ATYPICAL FORMS CELIAC DISEASE DEVELOPMENT

¹Danilov A.N., ¹Danilov D.A., ²Lobanov Y.F., ¹Pechkina K.G.¹KGBUS Children's city hospital № 1, Barnaul;²GBOU VPO «Altay State Medical University» of the Ministry of Public Health Development of Russia,
Barnaul, e-mail: tower33@mail.ru

The article analyzes the results of serological and morphometric research of children with atypical celiac disease. 267 patients were screened for serological markers of celiac disease (antibodies to gliadin IgA, IgG, antibodies to tissue transglutaminase IgA, IgG). 62 children showed positive results. They formed a risk group for the development of atypical celiac disease. In patients from the risk group antibodies to gliadin IgG were determined more often. The main clinical signs of the disease in children with high positive markers to gliadin and tissue transglutaminase (62 patients) were: growth retardation in 46 ($74,2 \pm 5,6$) patients, neurological disorders in 33 ($53,2 \pm 6,3$) patients, underweight in 32 ($51,6 \pm 6,4$) patients, anemia in 19 ($30,6 \pm 5,9$) patients, atopic dermatitis in 16 ($25,8 \pm 5,6$) patients. Among the associated diseases was reported diabetes. All the children were subjected to morphometric study. An important indicator of mucosal damage was the ratio of height to crypt depth villi. The received parameters were compared with morphometric parameters of unchanged mucosa of the small intestine. Finally, the diagnosis of atypical celiac disease was confirmed in 59 children. 2 children diagnosis was not confirmed.

Keywords: children, atypical celiac disease, serology, morphometry

В апреле 2012 года European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) (Европейское общество специалистов в области детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания) опубликовало новые рекомендации по диагностике целиакии. По мнению Вохмяниной Н.В., (2009), Facchiano F., Basso D. et al, (2006), обнаружение антител к тканевой трансглутаминазе (тТГ) является наиболее достоверным серологическим признаком целиакии, при этом антитела к тТГ являются маркером целиакии вне диетотерапии [1].

Цель работы. Установить серологические и морфометрические проявления у детей из группы риска по развитию атипичной формы целиакии.

Материалы и методы исследования

Мы составили алгоритм диагностики целиакии. Суть этого алгоритма в следующем: для исключения целиакии назначается определение в крови содержания антител класса IgA к тканевой трансглутаминазе (IgA–тТГ) и общего IgA (для исключения ложноположительных результатов у больных с селективным дефицитом IgA). При наличии отчетливой клинической симптоматики и положительных серологических тестов: антиглиадиновые антитела (AGA) классов IgA и IgG; к тканевой трансглутаминазе (tTG) класса IgA и IgG – рекомендуется проведение биопсии слизистой оболочки тонкой кишки.

Важным показателем повреждения слизистой оболочки являлось соотношение высоты ворсинки к глубине крипты. Подсчитывалось также количество межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) на 100 энтероцитов. Полученные показатели мы сравнивали

с морфометрическими показателями неизменной слизистой оболочки (СО) тонкой кишки.

Нами обследовано на серологические маркеры (IgG и IgA АГА, IgG и IgA тТГ) 267 пациентов, которые входили в группу риска по целиакии.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов, полученных при исследовании серологических маркеров, позволил нам выделить из группы риска 62 пациента с положительными маркерами к тТГ IgG и IgA. У этих же пациентов в большинстве случаев оказались положительными маркеры к АГА (IgG и IgA). Беря во внимание патогномичность положительных маркеров к тТГ

при целиакии, мы продолжили исследование 62 пациентов из этой группы.

Как видно из табл. 1, из пациентов группы риска у 62-х концентрация IgA тТГ оказалась самой высокой ($p < 0,05$) из всех четырех серологических маркеров, что позволяет предположить, что наиболее высокая концентрация этих антител определялась у больных целиакией. Тот факт, что антитела IgG АГА определялись с наибольшей частотой, указывает на его низкую специфичность. Показатели IgG и IgA АГА подтверждают мнение авторов [1, 2, 3, 6], о положительных маркерах к глиадину у детей в возрасте старше 3–5 лет.

Таблица 1

Частота выявления положительных серологических маркеров и концентрация антител в группе риска больных, подозрительных на наличие целиакии

Серологические маркеры	Частота на 100 обсл. (n = 205) (Абс/%)	Концентрация антител (Ед/мл)	Частота на 100 обсл. (n = 62) (Абс/%)	Концентрация антител (Ед/мл)	Показатель достоверности различия концентраций, (p)
IgG АГА	156/ 76,1 ± 3,0	1,62 ± 0,4	61/ 98,4 ± 1,6*	62,83 ± 4,3	p < 0,001
IgA АГА	3/ 1,5 ± 0,9	2,25 ± 0,7	40/ 64,5 ± 6,1*	78,7 ± 12,3	p < 0,001
IgG тТГ	–	–	62/ 100,0	141,0 ± 31,04	–
IgA тТГ	–	–	62/ 100,0	169,9 ± 41,1	–

Примечание. * – различия частоты выявления маркеров в группах статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 2

Распространенность ведущих клинических признаков среди пациентов с положительными серологическими маркерами целиакии (на 100 обследованных, $P \pm m$)

№ пп	Симптомы	(n = 62)	$P \pm m$
1	Отставание в росте	46	74,2 ± 5,6
2	Неврологические расстройства	33	53,2 ± 6,3
3	Дефицит массы тела	32	51,6 ± 6,4
4	Анемия	19	30,6 ± 5,9
5	Атопический дерматит	16	25,8 ± 5,6
6	Кариес	15	24,2 ± 5,4
7	Дети, болеющие ОРВИ > 4 раз в год	13	21,0 ± 5,2
8	Абдоминальные симптомы	11	17,7 ± 4,9
9	Задержка полового развития у девочек	9	14,5 ± 4,5
10	Аллопеция	8	12,9 ± 4,3
11	Аутоиммунный тиреоидит	6	9,7 ± 3,8
12	Остеопороз	5	8,1 ± 3,5
13	Ожирение	5	8,1 ± 3,5
14	Мышечная слабость, мышечные судороги вплоть до тетании	4	6,5 ± 3,1
15	Витилиго	2	3,2 ± 2,2
16	Повышенная кровоточивость	2	3,2 ± 2,2
17	Сахарный диабет, 1 тип	2	3,2 ± 2,2
18	Псориаз	1	1,6 ± 1,6

Таблица 3

Морфометрические показатели биоптата слизистой оболочки дистального отдела двенадцатиперстной кишки при атипичной целиакии

Показатель (мкм)	Группа 1 группа сравнения (n = 60)	Группа 2 основная группа (n = 59)	Группа 3 дети с неподтвержденным диагнозом целиакия (n = 3)	Показатель достоверности различия, (p)
Толщина СО ДПК	749,38 ± 16,2	538,68 ± 13,27	751,42 ± 7,3	p 1–2 < 0,001 p 1–3 > 0,05 p 2–3 < 0,001
Высота ворсинок	519,78 ± 3,93	331,73 ± 7,3	521,13 ± 1,9	p 1–2 < 0,001 p 1–3 > 0,05 p 2–3 < 0,001
Глубина крипт	161,3 ± 1,8	181,96 ± 2,69	161,5 ± 1,7	p 1–2 < 0,001 p 1–3 > 0,05 p 2–3 < 0,001
Высота ворсинок/Глубина крипт	3,22 ± 0,22	1,82 ± 0,16	3,23 ± 0,03	p 1–2 < 0,001 p 1–3 > 0,05 p 2–3 < 0,001
МЭЛ/100 энтероцитов	34,0 ± 1,31	75,0 ± 2,3	36,0 ± 1,0	p 1–2 < 0,001 p 1–3 > 0,05 p 2–3 < 0,001

Примечание. p – статистически значимые различия между группами.

Из 267 пациентов, входивших в группу риска, 62 имели чрезвычайно высокую концентрацию тТГ IgA и IgG. Существует мнение, что даже превышение тТГ в 10 и более раз не позволяет обойтись без биопсии слизистой оболочки тонкой кишки и морфологического исследования биоптата в отсутствие обследования на эндомизийные антитела и генетические исследования [2,3]. IgA АГА выявлены у трех пациентов в малых концентрациях, у 156 – концентрация IgG АГА была еще ниже (p < 0,05). 62 ребенка, у которых, были обнаружены высокоположительные маркеры к тТГ и АГА, имели следующие клинические признаки заболевания (табл. 2).

Основными клиническими признаками являлись отставание в росте у 46 (74,2 ± 5,6) пациентов, неврологические расстройства у 33 (53,2 ± 6,3) пациентов, дефицит массы тела у 32 (51,6 ± 6,4) пациентов, анемия у 19 (30,6 ± 5,9) пациентов, атопический дерматит у 16 (25,8 ± 5,6) пациентов.

Среди ассоциированных заболеваний мы отметили сахарный диабет I типа, которым страдали 2 ребенка, один из них имел несколько симптомов: дефицит массы тела, низкий рост, анемию, задержку полового развития, рецидивирующие ОРВИ.

С целиакией дифференцируют все болезни, сопровождающиеся диареей и абдоминальными явлениями, мальабсорбцией, аллергическими и другими энтеропатиями, иммуноконфликтными состояниями. При этом в большинстве исследований дело заканчивается выводом о необходимости серологических исследований, а затем взятия биоптата и поисков патогномичной для целиакии морфологической картины. Получается, что любая дифференциальная

диагностика включает «золотой стандарт» морфологического исследования биоптата, при положительном результате которого отпадает необходимость в дифференциальной диагностике. Прийти же к необходимости взятия биоптата заставляет совокупность перечисленных выше симптомокомплексов с высоким титром к тТГ. Уместно заметить, что каждый из существующих морфологических признаков в отдельности не является достаточным для установления диагноза «целиакия». Все они могут наблюдаться и при других заболеваниях, но в сочетании друг с другом позволяют надежно верифицировать диагноз целиакии.

Большое затруднение вызывает дифференциальная диагностика у детей до года и немногим более. В данном случае биопсия может быть отсрочена только строгим соблюдением безглютеновой диеты и наблюдением за состоянием ребенка [2]. Проводя диагностику атипичной целиакии в нашей работе, мы обследовали детей старше 3-х лет.

Клинические симптомы и результаты серологических исследований позволили нам выделить группу из 62 человек, подозрительных на наличие атипичной формы целиакии. С согласия родителей проводилось эндоскопическое исследование, которое позволяло, во-первых, убедиться в неблагополучии состояния слизистой тонкой кишки, во-вторых, с соблюдением всех правил получить биоптаты, по которым устанавливался окончательный диагноз. Подчеркиваем, что исследование биоптатов тонкой кишки проводилось у этих пациентов впервые.

Существует представление [2], что только манифестирующая целиакия позволяет уточнить диагноз.

В табл. 3 приведены результаты морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки у детей.

Нами подвергнуты морфологическому исследованию биоптаты СО дистального отдела двенадцатиперстной кишки 62 пациентов, у которых при клинико-лабораторном обследовании подозревалась атипичная форма целиакии. У 59 детей основной группы полученные результаты подтвердили наличие целиакии. У 3 из 62 пациентов с положительными серологическими маркерами мы не получили достоверной разницы ($p > 0,05$) с группой сравнения, куда вошли 60 детей с хроническими заболеваниями верхнего отдела пищеварительного тракта.

Как видно из табл. 3, толщина СО тонкой кишки в группе сравнения составляла $749,38 \pm 16,2$ мкм, с большой степенью достоверности превышая таковую в основной группе ($p < 0,05$). Однако, фактически, уменьшается не вся толщина СО, а лишь ее всасывательная поверхность за счет атрофии ворсинок.

Высота ворсинок в основной группе была достоверно меньше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения. Глубина крипт в основной группе достоверно превышала таковую в группе сравнения ($p < 0,05$). Вследствие увеличения глубины крипт суммарная толщина СО тонкой кишки изменялась незначительно, благодаря чему морфологи ввели термин «гиперрегенераторная атрофия». При этом соотношение высоты ворсинок к глубине крипт было достоверно ниже в основной группе ($p < 0,05$).

Количество МЭЛ в расчете на 100 энтероцитов в основной группе более чем в 2 раза превышало эту цифру в группе сравнения ($p < 0,05$). Увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов на 100 энтероцитов отражает иммунный характер воспаления в СО кишечника и является дебютом изменения при целиакии. У здорового человека количество их не должно превышать 30–40 на 100 энтероцитов. Таким образом, правы авторы, утверждающие, что на действие глиадина СО тонкой кишки отвечает набором стереотипных реакций. К ним, в первую очередь, относят атрофию и инфильтрацию иммунокомпетентными клетками. Атрофия характеризуется уменьшением или полным исчезновением ворсинок, т.е. функционального отдела СО и гиперплазией генеративного отдела, т.е. крипт [4, 5, 6] рассматривает гиперрегенераторную атрофию как адаптивную реакцию СО тонкой кишки, направленную на обеспечение целостности ее защитного барьера, который и разрушает глиадин.

Что касается 3 детей с положительными серологическими маркерами на целиакию, не вошедших в основную группу, то все их показатели не отличались от группы сравнения.

Заключение

Таким образом, из 62 детей с положительными результатами серологического исследования на целиакию, подвергнутых эндоскопическому исследованию и биопсии, результаты морфологического исследования биоптатов позволили подтвердить диагноз целиакии у 59 и считать диагноз целиакии отрицательным у 3 детей. После морфометрии был снят диагноз целиакии у 2 детей с повышенной кровоточивостью и одного – страдающего сахарным диабетом I типа. Тот факт, что при погрешностях в диете нет положительной динамики в морфологической картине, позволяет нам утверждать, что атипичная целиакия – это «целиакия в развитии» или несвоевременно диагностированная форма целиакии.

Список литературы

1. Вохмянина Н.В. Современное представление о целиакии / Н.В. Вохмянина. – СПб.: Трида, 2009. – 150 с.
2. Ревнова М.О. Целиакия – болезнь или образ жизни? / М.О. Ревнова, И.Э. Романовская. – СПб., 2006. – 144 с.
3. Barker C. Can tissue transglutaminase antibody titers replace small-bowel biopsy to diagnose celiac disease in select pediatric population? / C. Barker, G. Mitton, G. Jevon et al. // *Pediatrics*. – 2005. – Vol. 15. – P. 1341–1346.
4. McGowan K.E. Celiac disease and IgA deficiency: complications of serological testing approaches encountered in the clinic / K.E. McGowan, M.E. Lyon, J.D. Butzner // *Clin. Chem*. – 2008. – Vol. 54, № 7. – P. 1203–1209.
5. Owens S.R. The pathology of malabsorption: current concepts / S.R. Owens, J.K. Greenon // *Histopathology*. – 2007. – Vol. 50, № 1. – P. 64–82.
6. Yantiss R.K. Optimal approach to obtaining mucosal biopsies for assessment of inflammatory disorders of the gastrointestinal tract / R.K. Yantiss, R.D. Odze // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104, № 3. – P. 774–783.

References

1. Vohmjanina N.V. Sovremennoe predstavlenie o celiakii / N.V. Vohmjanina. SPb.: Triada, 2009. 150 p.
2. Revnova M.O. Celiakija bolezn' ili obraz zhizni? / M.O. Revnova, I.E. Romanovskaja. SPb., 2006. 144 p.
3. Barker C. Can tissue transglutaminase antibody titers replace small-bowel biopsy to diagnose celiac disease in select pediatric population? / C. Barker, G. Mitton, G. Jevon et al. // *Pediatrics*. 2005. Vol. 15. pp. 1341–1346.
4. McGowan K.E. Celiac disease and IgA deficiency: complications of serological testing approaches encountered in the clinic / K.E. McGowan, M.E. Lyon, J.D. Butzner // *Clin. Chem*. 2008. Vol. 54, no. 7. pp. 1203–1209.
5. Owens S.R. The pathology of malabsorption: current concepts / S.R. Owens, J.K. Greenon // *Histopathology*. 2007. Vol. 50, no. 1. pp. 64–82.
6. Yantiss R.K. Optimal approach to obtaining mucosal biopsies for assessment of inflammatory disorders of the gastrointestinal tract / R.K. Yantiss, R.D. Odze // *Am. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 104, no. 3. pp. 774–783.

Рецензенты:

Цеймах Е.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Барнаул;

Шереметьева И.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры психиатрии и наркологии, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Барнаул.