

Особенности кардиальной гемодинамики у новорожденных с синдромом задержки внутриутробного роста в неонатальном периоде

1Белорусский государственный медицинский университет

2Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Проведен анализ особенностей клинической манифестации, серологического профиля, данных морфобиопсии тонкого кишечника и эффекта аглиадиновой диеты 80 детей с целиакией.

Ключевые слова: целиакия, дети, серологический скрининг, дефицит IgA, биопсия тонкого кишечника, аглиадиновая диета.

Диагностика целиакии у детей, несмотря на длительную историю изучения заболевания, представляет определенные трудности. По реко-мендациям Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов критериями целиакии (ESPGHAN- критерии) являются клиническая картина, положительные серологические маркеры, характерные морфологические изменения слизистой тонкой кишки, а также нормализация перечисленной симптоматики на фоне аглиадиновой диеты [1]. Однако, по мнению некоторых исследователей, для постановки диагноза целиакии достаточно наличие специфических положительных серологических маркеров у лиц с HLA антигенами DQ-2 или DQ-8 [2]. Нет единого согласия и в отношении «золотого» стандарта диагностики – морфологии тонкого кишечника при глютеновой болезни. С одной стороны в научной литературе по-прежнему обсуждается значение морфометрических подсчетов при диагностике у детей, включающих размеры ворсинок, крипт, соотношение средней длины ворсинок и глубины крипт, количество интраэпителиальных лимфоцитов, а с другой стороны дискутируется целесообразность использования классификации Марша [3-8]. Например, G.R. Corazza, V. Villanacci предлагают новую трехстадийную систему морфологической классификации [9]. Поэтому проблема гипер- и гиподиагностики заболевания является актуальной.

В рамках совместной работы по проблемам целиакии у детей между Республиканским детским центром целиакии Министерства Здраво-охранения Республики Беларусь на базе УЗ «3-ая городская клиническая больница» города Минска с одной стороны и Клиникой для детей и подростков Университета им. В.Гете (г. Франкфурт-на-Майне, Германия) с другой стороны были проанализированы подходы к диагностике, лечению целиакии и наблюдению за детьми и подростками с данным заболеванием в Центре детской гастроэнтерологии (ЦДГ) Клиники для детей и подростков Университета им. В. Гете (Директор клиники Профессор, Доктор медицины Hansjosef Böhles).

Диагноз целиакии в ЦДГ с учетом клинической картины, эффекта аг-лиадиновой диеты (АГД) и подтвержденный морфологически начал выставляться с начала 70-х годов прошлого столетия с внедрением оральной биопсии тонкого кишечника. В педиатрической практике используется для этой цели металлическая капсулы Ватсона (pädiatrische Watson-Kapsel) [10,11]. К капсуле крепится специальный зонд, с помощью которого капсула вводится в желудок пациента. Естественное продвижение и положение ее в тонкой кишке устанавливается рентгенологически [рис. 1] При создании отрицательного давления в зонде путём отсасывания воздуха шприцем или специальным аппаратом для аспирационной биопсии к отверстию капсулы присасывается слизистая оболочка, после чего из капсулы выщелкивается маленький нож, укрепленный на проволочной тяге, которым и осуществляется взятие биопсии. Этот технический прием, как в и целом ряде других клиник

Германии, наряду с эндоскопическим забором материала осуществляется по сегодняшний день. В настоящее время капсулы для оральной биопсии больше не производятся, а более чем полувековой опыт их применения становится историей. По мнению специалистов, полученный с помощью оральной биопсии материал больших размеров, содержит слизистый и подслизистый слой, не фрагментируется, в нем стандартизировано содержание дисахаридаз по сравнению с эндоскопическим [11]. С момента поступления на рынок коммерческих тест-систем для идентификации антител к глиадину, эндомиозию и тканевой трансглутаминазе расширился в ЦДГ спектр серологических исследований.

Большинство больных направляется в ЦДГ для диагностики, пройдя этап предварительных обследований в педиатрических амбулаториях или в педиатрических стационарах городских клиник, а также специализированных центрах университетских клиник. Определенную долю больных, обратившихся для обследования в ЦДГ, составляют жители других стран мира.



Рис.1.

Капсула

Ватсона

в тонком кишечнике

Клинический и лабораторно-инструментальный диагностический комплекс при подозрении на целиакию, кроме морфобиопсии, включает сбор анамнеза, осмотр ребенка, антропометрию с оценкой физического развития по графикам динамики антропометрических показателей и темповых прибавок, общий анализ крови, биохимические показатели (общий белок, протеинограмма, билирубин и фракции, щелочная фосфатаза, трансаминазы, амилаза, липаза, панкреатическая амилаза, холестерин, сывороточное железо, трансферрин, ферритин, уровень электролитов, фолиевой кислоты, IgA, IgG, IgE, IgM), коагулограмму, определение антител к тканевой трансглутаминазе и глиадину. По показаниям больным исследуется функция эндокринных органов, иммунный и нутритивный статус, минеральный обмен, аллерго-диагностика, проводится оценка функции поджелудочной железы, дыхательные тесты, исследование кала на патогенную флору, ультразвуковая диагностика, молекулярная диагностика, ЭЭГ, МРТ, в том числе головного мозга, и целый ряд других обследований. Обязательным в ЦДГ у больных с целиакией является количественное определение уровня дисахаридаз и фруктозомонофосфатальдозы в биопсийном материале. Через три и шесть месяцев после установления диагноза и назначения аглиадиновой диеты проводится клиничко-лабораторный контроль. При констатации ремиссии и отсутствии других медицинских показаний последующее наблюдение осуществляется один раз в год.

Следует сказать, что в Германии рядом исследовательских групп признаются транзиторные формы глютеновой непереносимости, особенно если диагноз был выставлен в раннем детском возрасте. Поэтому для окончательной верификации глютеновой болезни

и обоснованного назначения в связи с этим пожизненной АГД в ряде случаев в ЦДГ проводится провокация глютенном.

Целью данной работы являлся анализ алгоритма диагностики целиакии у детей и подростков в ЦДГ.

Материал и методы. В соответствии с целью нами был проведен ретроспективный анализ историй болезни детей и подростков, которые в 2007-2008 годах по данным компьютерного регистра секретариата центра детской гастроэнтерологии наблюдались с целиакией. Диагноз был установлен на основании критериев ESPGHAN (1989 г) 7 из них в 2008 году, остальным пациентам (73 человека) – в период с 1991 по 2007 годы, и они в ЦДГ проходили в 2007- 2008 годах текущий медицинский осмотр и контроль соблюдения аглиадиновой диеты. В связи с тем, что в разные годы и в зависимости от возраста целый ряд лабораторных показателей имел неодинаковые уровни референтных значений, они учитывались как нормальные, пониженные и повышенные. Статистическая обработка данных проводилась при помощи программ Excel и Statistica 6,0.

Результаты и обсуждение. исследование включало 80 детей и подростков, среди которых преобладали девочки (64%), соотношение девочки/мальчики соответственно -1,8: 1 (рис 2). На превалирование лиц женского пола указывают и другие авторы []. Возраст к моменту постановки диагноза варьировал от 11 месяцев до 16 лет 9 месяцев соответственно. Из диаграммы на рисунке 3 следует, что большинству больных диагноз установлен до 5 лет (68,8 %), в том числе 32,5% до двух лет. Основными причинами обследования были поносы и/или изменения характера стула в виде полифекалии (31%), боль в животе (28,75%), задержка темпов физического развития (30 %), а так же потеря веса, низкорослость, отягощенная наследственность по целиакии, утрата ранее приобретенных навыков психо-моторного развития, подозрение на иммунодефицит и т.д (рис 4). Анализ весоростовых показателей свидетельствовал, что в дебюте заболевания рост менее 3-й перцентили (P) был у 5 больных (6,25%), в интервале 3-10 перцентили – у 20 (25%), в интервале 10-25 P– у 23 (28,75%), в интервале 25-75 P– у 31 (38,75%) и более 97-й перцентили у 1 пациентки (1,25%). При этом у 9 детей (11,25%) вес к моменту постановки диагноза был ниже 3 перцентили, у 30 (37,5%) - в пределах 3- 10 P, у 16 (20%) – 10-25 P, у 24 (30%) - в пределах 25-75 P, одна пациентка (1,25%) имела вес больше 97 P. При объективном осмотре у 38 детей (47,5%) отмечен увеличенный в объеме живот. Этот признак был характерен для детей младшего и раннего возраста.

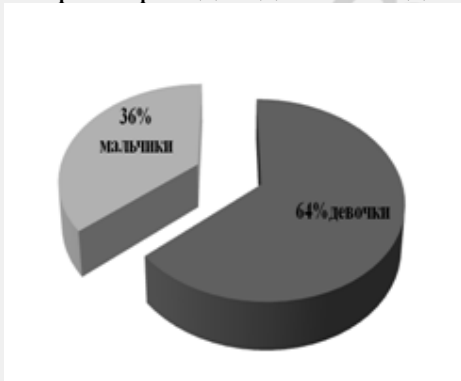


Рис. 2. Распределение больных по полу

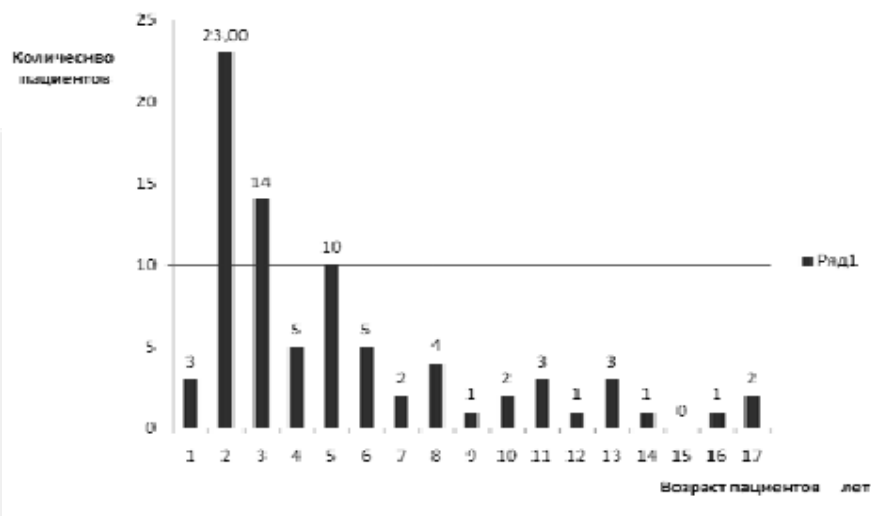


Рис. 3. Распределение больных по возрасту.

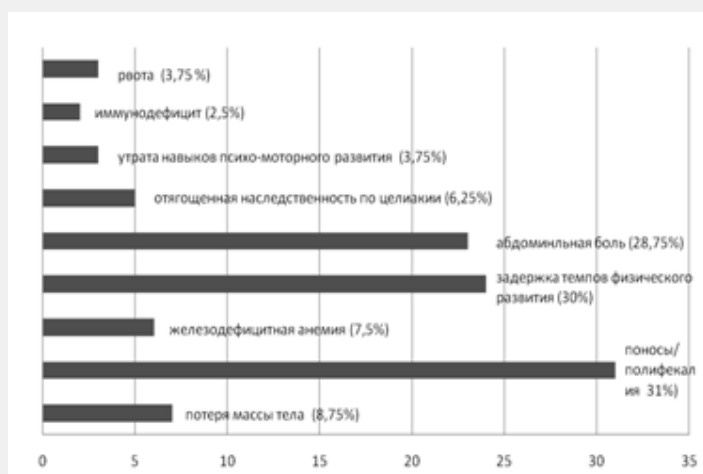


Рис. 4. Симптомы манифестации целиакии

Анализируя лабораторные данные, выявлено, что к моменту верификации заболевания по данным гемограммы у 17 больных (21%) наблюдалась анемия 1 –ой степени, остальные показатели у всех изучаемых были в пределах возрастных.

В связи с наличием анемии обращали на себя внимание параметры обмена железа: сывороточное железо, ферритин, трансферрин. У 16 (94%) из 17 пациентов с анемией их уровни соответствовали лабораторным критериям железодефицитной анемии (низкие уровни ферритина и сывороточного железа, высокий уровень трансферрина), у одной пациентки была диагностирована позднее талассемия. Однако низкий уровень ферритина без сопутствующей анемии и изменений других показателей обмена железа, как свидетельство нарушенного кишечного всасывания, отмечен еще у 48 больных. Таким образом, у 80 % больных целиакией отмечался или латентный дефицит железа, или железодефицитная анемия.

В числе других биохимических показателей незначительные повышения уровня трансаминаз имели 8 больных (10 %). Общий белок, протеино-грамма, билирубин и фракции, щелочная фосфатаза, холестерин, уровень электролитов у всех пациентов были в пределах нормы.

Общепризнанно, что одним из современных неинвазивных тестов оценки экзокринной функции поджелудочной железы является определение иммунореактивной панкреатической эластазы-1(ПЭ1) в фекалиях [13]. Референтные значения концентрации ПЭ1 у взрослых и детей (после месяца жизни) составляют более 200 мкг/г фекалий. При

легкой и средней стадиях поражения поджелудочной железы содержание ПЭ1 составляет 100-200 мкг/г, при тяжелой - менее 100 мкг/г. Определение ПЭ-1 в анализируемой группе было проведено 24 больным, у 5 из которых уровни находились в патологическом диапазоне – (двое больных соответственно - 42 мкг/г и 76 мкг/г, трое больных - от 123 до 171 мкг/г). Однако амилаза и липаза в крови при этом у всех детей были в норме, что подчеркивает диагностическую ценность ПЭ 1. В течение месяца на фоне безглютеновой диеты ПЭ 1 у всех пациентов нормализовалась.

Уровни сывороточных иммуноглобулинов IgG и IgM в пределах референтных значений имели все дети. Исключением являлся сывороточный IgA, содержание которого в момент постановки диагноза ниже референтного диапазона выявлено у 9 (11%) больных. Это были дети раннего и младшего возраста (4 - возрасте до 3 лет, 5 – до 6 лет).

В настоящее время основу диагностического алгоритма глютеновой болезни составляют серологические маркеры, определяемые в сыворотке крови. При этом, как известно, ведущая диагностическая роль принадлежит антителам класса А к глиадину и тканевой трансглутаминазе. Антитела к этим субстратам класса G имеют меньшее значение, но их диагностическая ценность возрастает при дефиците IgA. В связи с этим серологическая диагностика у детей имеет свои особенности из-за возрастных транзиторных низких значений общего IgA [14,15,16]. В дебюте заболевания из 80 анализируемых пациентов IgA к глиадину определялись 77 пациентам, при этом в диагностически значимом титре они были у 58 (75,3%), а 24,7% больных титр антител был пределах нормы (однако только 11,7% (9 человек) из них имели селективный дефицит IgA). Антитела к тканевой трансглутаминазе IgA или эндомизию определены 66 больным, у 42 (63,7%) они были сомнительны или повышены, у четырнадцати - уровень был в пределах нормы. Антитела к глиадину IgG определялись 22 больным, у всех из них уровень был в диагностическом титре.

Для подтверждения диагноза абсолютному большинству больных (77 человек) выполнялась морфобиопсия. Забор материала 68 пациентам (88,3%) был проведен с помощью капсулы Ватсона, 9 (11,7 %) - выполнена эзофаго-гастродуоденоскопия. Морфологические критерии болезни отмечены у 69 (89,6%) пациентов, у 4 больных данные морфобиопсии не имели критериев целиакии, у 4 - биопсийного материала было недостаточно для обсуждения. При этом одновременно серологические маркеры (IgA к глиадину и IgA к тканевой трансглутаминазе/эндомизию) и морфологические признаки глютеновой болезни имели 45 больных (58,4%). Остальным детям диагноз был выставлен по сочетанию клинических, серологических и морфологических признаков, эффекта от аглиадиновой диеты, а также уровня дисахаридаз и фруктозомонофосфата альдозы в биопсийном материале как объективного критерия атрофии ворсинок тонкого кишечника.

Трем больным диагностический скрининг в дебюте заболевания не проводился, родители начали аглиадиновую диету без лабораторно-инструментальной диагностики. В процессе АГД был получен клинический эффект, а диагноз позднее подтвержден в процессе провокации.

Как было упомянуто выше, в ЦДГ проводится глютеновая провокация, особенно если диагноз целиакии был выставлен до двухлетнего возраста, а также при наличии сомнений в диагнозе, при желании пациента или его родителей подтвердить диагноз. Обычно ее продолжительность составляет 6 месяцев. До и после провокации проводится определение уровней антител и биопсия слизистой тонкой кишки с дальнейшим сравнением и оценкой результатов, что позволяет окончательно решить вопрос о наличии у пациента глютеновой болезни и обоснованно назначить пожизненную аглиадиновую диету. В анализируемой

группе она была назначена и проведена 23 (28,6%) больным, диагноз у 19 из которых был впервые верифицирован до 2 лет, а четверо в момент постановки были в возрасте с 2 до 5 лет. Эффект глютеновой провокации, как следствие плохой комплаентности больных, наблюдался, кроме того, еще у 3 пациентов. Провокация всем больным проводилась амбулаторно. Клинический эффект в виде преходящих абдоминальных болей, тошноты и рвоты наблюдался из у 2 из 23 больных, у одного ребенка были поносы, у 3 больных по окончании провокации отмечалось снижение массы тела. Провокация по медицинским показаниям и как следствие нарушения диеты смогла подтвердить диагноз всем 26 больным.

Наблюдаемая группа пациентов имела целый ряд сопутствующей патологии на фоне ремиссии целиакии. Так причиной сохраняющихся нарушения со стороны стула в виде поносов у 4 детей явилась врожденная лактазная недостаточность, мальабсорбция фруктозы диагностирована у 3 пациентов. Уровень иммуноглобулина А нормализовался до возрастного у 3 из 9, поэтому селективный дефицит IgA установлен 6 из 80 (7,5%) детей, что соответствует литературным данным [3,5,6]. Кроме того, выявлены ассоциированные с целиакией эндокринная патология и аллергические заболевания: дефицит гормона роста (1 пациент), тиреоидит Хашимото (1 пациент), гипотиреоз (4 человека), бронхиальная астма (2 человека), пищевая аллергия (4 больных). Генетические сопутствующие заболевания отмечены у 6 больных: синдром Виллибранда (2 больных), дефицит субклассов IgG (1 пациент), талассемия (1 человек), конституциональная низкорослость (1 пациентка). Обращало на себя внимание и формирование на фоне аглиадиновой диеты нарушения пищевого поведения (3 человека).

Выводы

1. Целиакия – мультисистемное заболевание, которое развивается в любом возрасте и проявляется разнообразными симптомами и сопутствующими заболеваниями.
2. Диагноз целиакии у детей устанавливается на основании комплекса данных, включающих клинические проявления, наличие серологических маркеров, специфичные морфологические изменения в слизистой тонкого кишечника и эффект аглиадиновой диеты.
3. Глютеновая провокация в сомнительных случаях является методом подтверждения или исключения диагноза целиакии.

Литература

1. 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.
2. Материалы XIII Конгресса детских гастроэнтерологов России (Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей") Москва, 21–23 марта 2006 г. www.celiakia.ru/pg_2006_cd.htm.
3. 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.
4. Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов (ВОГ-ОМГЕ) Целиакия Февраль 2005 [http:// www.omge.org/assets/downloads/ru/pdf/guidelines/g_da_a13_ ru.pdf](http://www.omge.org/assets/downloads/ru/pdf/guidelines/g_da_a13_ru.pdf).
5. Рабочий протокол диагностики и лечения целиакии у детей // Детская гастроэнтерология. 2005. № 1. С. 38–46.
6. American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technical Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease // Gastroenterology. 2006. Vol. 131, P. 1981–2002.

7. Marsh, M. N. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity / M. N. Marsh // *Gastroenterology*. 1999. Vol.102. P. 330–354.
8. Oberhuber, G. Empfehlungen zur Zoliakie-/Sprue-diagnostik / G. Oberhuber [et al.] // *Pathologie*. 2001. Vol. 22. P. 72–81.
9. Corazza, G.R. Coeliac disease / G.R. Corazza, V. Villanacci // *J Clin. Pathol.* 2005. Vol. 58. P. 573–4.
10. W Sheldon and E Tempany Small intestine peroral biopsy in coeliac children *Gut*. 1966 October; 7(5): 481–489.
11. Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung Herausgegeben von B Rodeck, K -P Zimmer Springer medizin Verlag Heidelberg 2008.
12. Сабельникова, Е. А. Глютеночувствительная целиакия: распространенность в группах риска, клинические формы, лечение и диспансерное наблюдение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. А. Сабельникова. М., 2008. С. 39. <http://vak.ed.gov.ru/common/img/uploaded/files/vak/announcements/medicin/10-10-2008/SabelnikovaEA.doc>.
13. Siegmund, E., Löhr, J.M., Schuff-Werner, P. The diagnostic validity of non-invasive pancreatic function tests--a meta-analysis] *Z Gastroenterol*. 2004 Oct;42(10):1117–28.
14. Holtmeier, W. Definitionen der Zoelakie / W. Holtmeier, J. Henker // *Monatsschrift. Kinderheilkunde*. 2005, 153: 969–973.
15. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* Jan. 2005. Vol. 40. P. 1–19.
16. Dieterich, W. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease / W. Dieterich [et al.] // *Nature Med*. 1997. Vol. 3. P. 797–801