

УДК [616.34-008.6+616.37-003.4]-053.2

## ЦЕЛИАКИЯ И МУКОВИСЦИДОЗ: НЕОБЫЧНОЕ СОЧЕТАНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

*Саванович И. И., Писарик Д. М.*

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Целиакия и муковисцидоз известны как наиболее частые причины мальабсорбции в детском возрасте. У пациентов с диагностированным муковисцидозом целиакия может быть невыявленной из-за схожести клинических проявлений. Однако своевременная диагностика глютенной болезни оказывает значительное влияние на течение и прогноз кистозного фиброза, в том числе на состояние минерализации костной ткани, снижение риска развития других аутоиммуннопатий и осложнений, ассоциированных с несвоевременной диагностикой целиакии.

В статье описаны два клинических случая сочетания муковисцидоза и целиакии у пациентов детского возраста.

**Ключевые слова:** целиакия, муковисцидоз, ген-регулятор трансмембранной проводимости.

**Введение.** Несмотря на разные патофизиологические механизмы, одними из причин синдрома мальабсорбции в детском возрасте могут быть муковисцидоз (кистозный фиброз) и целиакия. В этой связи проблема дифференциальной диагностики гастроинтестинальных нарушений при данных нозологиях является актуальной. Существует клиническая потребность в понимании распространенности аутоиммунных заболеваний при муковисцидозе с особым акцентом на целиакию.

Европейское общество муковисцидоза (European Cystic Fibrosis Society) рекомендует учитывать возможность развития целиакии у детей с отставанием в росте, а Фонд муковисцидоза (Cystic Fibrosis Foundation) подчеркивает необходимость осведомленности о симптомах целиакии всех медицинских работников [1, 2]. В то же время ведущие детские и взрослые руководства по целиакии, выпущенные североамериканским (NASPGHAN — North American Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition) и европейским (ESPGHAN — The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) обществами детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания, американским колледжем гастроэнтерологии (ACG — American College of Gastroenterology) и европейским обществом изучения целиакии (ESsCD — European Society for the Study of Coeliac Disease), не упоминают муковисцидоз как состояние, повышающее риск глютенной болезни [3–6].

Кистозный фиброз — аутосомно-рецессивное моногенное наследственное забо-

левание, характеризующееся поражением всех экзокринных желез, а также жизненно важных органов и систем, обусловленное мутацией гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR — Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator).

В настоящее время доказано, что потеря функции CFTR вызывает повышенную выработку активных форм кислорода и постоянную активацию тканевой транскляминазы, которая направлена на несколько субстратов, включая белок Beclin-1, подавляя аутофагию (рисунок 1) [7].

Примечательно, что CFTR, транскляминаза-2 и аутофагия участвуют в петле прямой связи, т. е. дисфункция CFTR активирует транскляминазу-2 и отключает аутофагию, в то время как ингибирование транскляминазы-2 и восстановление аутофагии изменяет функцию CFTR на поверхности клетки. С этой точки зрения CFTR можно рассматривать как главный датчик стресса, который предотвращает механизм аутофагии при возникновении риска нарушения клеточной физиологии из-за действия чрезвычайного раздражителя [7].

В дополнение к эпителиальным клеткам, которые считаются наиболее уязвимыми при дисфункции белка CFTR, также могут быть скомпрометированы врожденный и адаптивный иммунный ответ. Установлено, что иммунологический дисбаланс лежит в основе развития аутоиммунных заболеваний как коморбидных состояний при кистозном фиброзе [4]. Наиболее изученной аутоиммунной патологи-

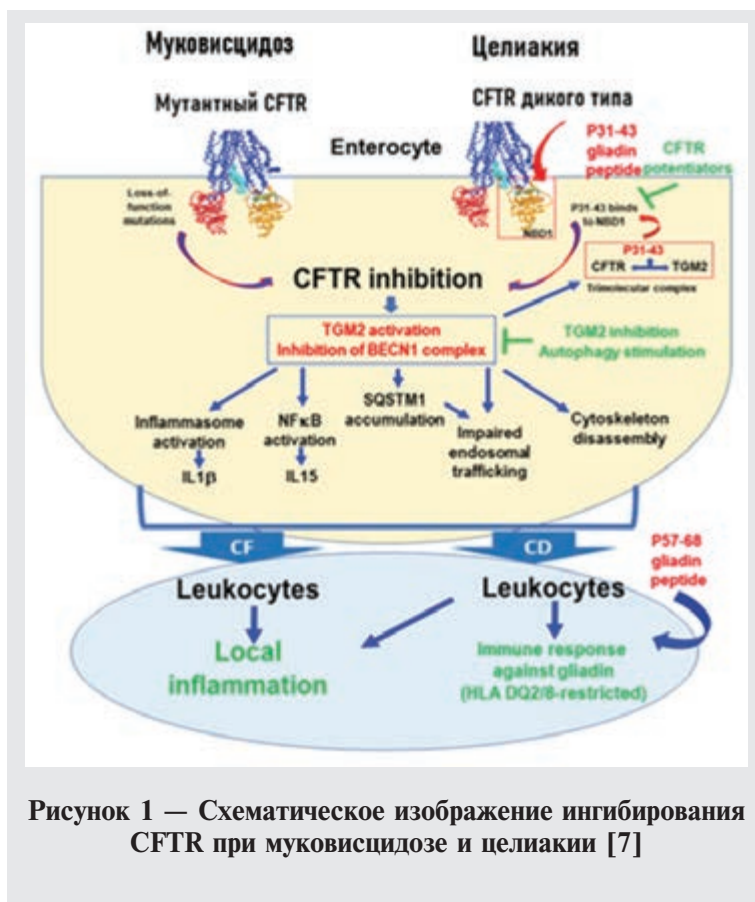


Рисунок 1 — Схематическое изображение ингибирования CFTR при муковисцидозе и целиакии [7]

ей при муковисцидозе является целиакия. По статистическим оценкам, вероятность совпадения этих двух условий составляет от 1:2 000 000 до 1:5 900 000 [5].

Развитие целиакии в данном случае является результатом порочного круга хронического повреждения слизистой оболочки кишечника из-за экзокринной недостаточности поджелудочной железы, нарушения процесса пищеварения, недостаточности питания, воспаления кишечника, медленной перистальтики желудочно-кишечного тракта, неполной деградации белков кишечными ферментами, что приводит к повышению кишечной проницаемости и иммунопатологическому ответу на глютен [6]. На сегодняшний день интерес к проблеме сочетания муковисцидоза и целиакии неуклонно растет, что может быть связано с рядом причин, включая следующие: целиакия является наиболее распространенным аутоиммунным заболеванием с ожидаемой частотой встречаемости — примерно 1 % в общей популяции; из-за желудочно-кишечных проявлений муковисцидоза решение о проведении скрининга на целиакию может не приниматься; назначение безглютеновой диеты при це-

лиакии является безальтернативным методом лечения [7].

**Цель работы** — представить клинические случаи редкого сочетания муковисцидоза и целиакии для повышения настороженности врачей в отношении проведения своевременной диагностики и выбора оптимальной терапии данных состояний.

**Материалы и методы.** Проведен обзор материалов отечественных и зарубежных исследователей по указанной проблеме с использованием поисковых систем PubMed, GoogleScholar, BioMedCentral, а также проанализированы истории болезни двух пациентов с выявленным сочетанием целиакии и муковисцидоза.

**Результаты и их обсуждение.**

**1-й клинический случай.** Анамнез жизни и заболевания: ребенок от 2-й беременности, 2 срочных родов. При рождении масса тела — 3180 г, длина тела — 52 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Ребенок находился на грудном вскармливании до 2 лет. Физи-

ческое и психомоторное развитие соответствовало возрасту, вакцинация по индивидуальному календарю. Прикорм введен в 5 месяцев, с 7 месяцев отмечалось выраженное увеличение размеров живота, учащенный жирный стул, с 12 месяцев появились эпизоды рецидивирующего влажного кашля, трижды был диагностирован бронхит. Наследственный анамнез, со слов родителей, не отягощен. У ребенка пищевая аллергия на куриные яйца и пшеничную муку.

В возрасте 2 лет 8 месяцев ребенок проконсультирован иммунологом. В соответствии с полученными рекомендациями проведен серологический скрининг на целиакию и выявлено повышение в 10 раз уровня антител IgG к глиадину (>150 Ме/мл). Далее пациент был госпитализирован для дообследования и уточнения диагноза в гастроэнтерологическое отделение с жалобами на постоянный кашель, частый жирный стул, преимущественно после приема молочных продуктов, периодическую рвоту.

На момент осмотра катаральных явлений нет, отмечается влажный кашель. Антропометрические показатели: вес — 13 кг, рост — 93 см. Величина Z-score в соответствии с ан-

тропометрическим калькулятором ВОЗ Anthro: вес/рост — 0,18, рост/возраст — 0,74; ИМТ / возраст — 0,10, физическое развитие — по возрасту. Кожные покровы чистые, со стороны органов сердечно-сосудистой, мочеполовой систем — без патологии; живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах, стул кашицеобразный до 5 раз в сутки. Дыхание через нос не затруднено. Перкуторно над легкими легочный звук. Аускультативно дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются.

Данные гемограммы, общего анализа мочи, биохимические показатели (билирубин, АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП, общий белок, амилаза, глюкоза, холестерин, сывороточное железо, IgG, IgA) в пределах нормы, при копрологическом обследовании: нейтральный жир — +, крахмал внеклеточный — +, яйца гельминтов не обнаружены, кал на скрытую кровь отрицателен, кальпротектин — 33 мкг/г.; повышен уровень общего IgE. Проведена потовая проба: навеска — 57 мг, концентрация ионов хлора составила 84,2 ммоль/л (норма — не более 40 ммоль/л). При повторном проведении потовой пробы на аппарате Nanoduct концентрация NaCl составила 152 ммоль/л. По результатам рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены признаки двусторонней пневмонии в верхней доле слева (S5) с реактивными изменениями прилежащей междолевой плевры, в средней доле справа (S5). По результатам ЭХОКГ отмечается аномально расположенная хорда левого желудочка сердца. Глобальная сократительная функция миокарда не нарушена. Патологических потоков в полостях не зарегистрировано, клапаны в норме. Данных за легочную гипертензию на момент осмотра не выявлено. При УЗИ органов брюшной полости структурной патологии не обнаружено. Отмечалось увеличение линейных размеров печени: правая доля — краниокаудальный размер — 74 мм. Толщина правой доли — 102 мм, левой доли — 56×49 мм.

Молекулярно-генетическая диагностика муковисцидоза позволила установить мутацию дельта F508 (C.1521-1523 del ICTT гена CFTR).

При определении специфических IgE-сенсibilизации к ингаляционным аллергенам не выявлено, в то же время установлена сенсibilизация к пшеничной муке (0,56 МЕ/мл). Общий IgE составил 108,76 IU/ml.

Таким образом, с учетом жалоб пациента, данных анамнеза, результатов лабораторно-инструментальных исследований был верифи-

цирован диагноз смешанной формы муковисцидоза.

Ребенку также проведен серологический скрининг на целиакию, отмечалось незначительное повышение уровня антител к глиадину IgA — 25,9 МЕ/мл, IgG — 22,8 МЕ/мл (норма до 10), при нормальном уровне антител к тканевой трансглутаминазе: IgG — 1,96 МЕ/мл, IgA 1,2 МЕ/мл.

Через 6 месяцев пациенту выполнено контрольное серологическое исследование: антитела к тканевой трансглутаминазе IgA и IgG и уровень антител к глиадину IgA оставались в пределах нормальных значений, в то время как уровень антител к глиадину IgG повысился до 99 МЕ/мл. Проведена эзофагогастродуоденоскопия с биопсией слизистой оболочки дистального отдела и луковицы двенадцатиперстной кишки, антрального отдела и свода желудка. Согласно заключению патогистологического исследования у ребенка выявлен хронический дуоденит с укорочением и деформацией ворсин, повышенной лимфоплазматитарной и сегментоядерной инфильтрацией, с участками желудочной метаплазии. Еще через 6 месяцев отмечался рост уровней антител к тканевой трансглутаминазе IgG до 72,8 МЕ/мл, IgA до 219,2 МЕ/мл, а также антител к глиадину: IgG — 151 МЕ/мл, IgA — 128,3 МЕ/мл. С учетом полученных результатов выставлен диагноз целиакии и назначена безглютеновая диета.

Спустя 3 месяца после начала соблюдения диеты отмечалось снижение уровня антител к деамидированному глиадину IgG — до 26,7 МЕ/мл, антител к тканевой трансглутаминазе IgA — до 35,3 МЕ/мл, а при проведении контрольной эзофагогастродуоденоскопии через год — восстановление микроструктуры кишки.

*2-й клинический случай.* Анамнез жизни и заболевания: ребенок от 1-й беременности, 1 родов, недоношенность в сроке гестации 8 месяцев. Масса тела при рождении — 2400 г, длина тела — 51 см, с рождения увеличен живот. Со слов законных представителей, физическое и нервно-психическое развитие соответствовало возрасту, вакцинирован по индивидуальному календарю, наследственный анамнез не отягощен, аллергопатологии не отмечалось.

В возрасте 3 лет поступил в отделение интенсивной терапии и реанимации в связи со стремительной потерей массы тела за последние 1,5 месяца. Состояние на момент поступления тяжелое. Антропометрические параметры: вес — 10,3 кг, рост — 86 см. Величина Z-score в соответствии с антропометрическим

калькулятором ВОЗ Anthro: вес/рост —  $-1,65$ ; рост/возраст —  $-3,55$ ; ИМТ / возраст —  $-1,1$ . Отмечается низкорослость, дефицит веса по росту, что соответствует хронической белково-энергетической недостаточности тяжелой степени.

Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Подкожно-жировая клетчатка истончена, цианоза нет, отмечается мраморный рисунок кожи. Тургор тканей снижен. У пациента наблюдается одышка смешанного характера с участием вспомогательной мускулатуры. Кашля нет. Со стороны органов сердечно-сосудистой, мочеполовой систем — без патологии. Аускультативно в легких дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений — 38/мин. Живот увеличен в размерах (около 55 см), плотный, визуализируется венозная сеть на животе. Глубокой пальпации живот не доступен. Размеры печени и селезенки оценить не удается. Перистальтика повышена, активная. Стул кашицеобразный, зловонный, желто-розового цвета, с неперевавшими остатками пищи в большом количестве.

Показатели гемограммы, гемостазиограммы — в пределах референтных значений. В биохимическом анализе крови — повышение уровней трансаминаз: АЛТ — до 97,2 Е/л, АСТ — до 62 Е/л, ГГТП — до 80,7 Е/л. В копрограмме нейтральный жир отсутствует, мыла +, крахмал +, клетчатка переваренная/непереваренная +, фекальный кальпротектин — 45,9 мкг/г.

Рентгеновская компьютерная томография органов грудной и брюшной полостей выявила бронхоэктазы обоих легких с признаками обострения, в том числе с изменениями по типу бронхолита с обеих сторон; внутригрудную лимфаденопатию; гепатомегалию; диффузные изменения в паренхиме печени и поджелудочной железы; небольшое количество жидкости в брюшной полости. При исследовании мочи методом ПЦР обнаружена ДНК цитомегаловируса; патогенная кишечная микрофлора не выявлена.

Проведена потовая проба: навеска — 205 мг, концентрация хлора — 100,3 ммоль/л (норма — не более 40). Молекулярно-генети-

ческая диагностика муковисцидоза позволила установить компаундное гетерозиготное носительство мутации F508 и *dele 2,3* гена CFTR.

Проведен скрининг на целиакию: уровень антител к деамидированному глиадину IgG повышен в 13 раз (193,5 МЕ/мл), антител к тканевой трансглутаминазе IgA — в 24 раза (368,8 МЕ/мл). При эзофагогастродуоденоскопии — дуоднопатия с признаками атрофии слизистой постбульбарного отдела до умеренной степени. Морфобиопсия соответствовала картине целиакии.

Таким образом, у пациента выявлено сочетание смешанной формы муковисцидоза и целиакии.

**Заключение.** Ген CFTR может подавляться при двух явно разных заболеваниях: при муковисцидозе, когда ген CFTR мутирован, и при целиакии, где ген CFTR ингибируется пептидами, производными от глиадина. В обоих условиях ингибирование гена CFTR в конечном итоге ставит под угрозу аутофагию, тем самым снижая способность клеток противостоять стрессу и поддерживать гомеостаз тканей.

На данном этапе известно, что дисфункция гена CFTR может быть фактором риска целиакии из-за повышенной кишечной проницаемости и воспаления кишечника, экзокринной недостаточности поджелудочной железы, которая приводит к более высокой антигенной нагрузке и увеличению количества антител против пищевых антигенов, таких как антиглиадиновые IgA-антитела.

Диагностику целиакии необходимо проводить у пациентов с муковисцидозом при наличии неадекватной прибавки в весе и/или росте или прогрессирующими симптомами мальабсорбции, несмотря на адекватное питание и заместительную ферментную терапию. Серологический скрининг на целиакию необходимо проводить пациентам с муковисцидозом примерно через три месяца после введения глютена в рацион. Антитела к тканевой трансглутаминазе являются чувствительным скрининговым тестом и значительно коррелируют с гистологическими данными, которые остаются золотым стандартом для диагностики целиакии.

### Список цитированных источников

1. ECFS best practice guidelines: The 2018 revision / C. Castellani [et al.] // J. Cyst. Fibros. — 2018. — Vol. 17. — P. 153–178.
2. Clinical Practice Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers with Cystic Fibrosis / T. Lahiri [et al.] // Pediatrics. — 2016. — Vol. 137, № 4. — P. e20151784. DOI: 10.1542/peds.2015–1784.
3. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders / A. Al-Toma [et al.] // United Eur. — Gastroenterol. J. — 2019. — Vol. 7. — P. 583–613.

4. NASPGHAN Clinical Report on the Diagnosis and Treatment of Gluten-related Disorders / I. D. Hill [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2016. — Vol. 63. — P. 156–165.
5. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020 / S. Husby [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. — 2020. — Vol. 70, № 1. — P. 141–156. DOI: 10.1097MPG0000000000002497.
6. Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease / A. Rubio-Tapia [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 108. — P. 656–676.
7. The gliadin-CFTR connection: New perspectives for the treatment of celiac disease / L. Maiuri [et al.] // Ital. J. Pediatrics. — 2019. — Vol. 45. — P. 1–4.

## **Celiac disease and cystic fibrosis: an unusual combination in clinical practice**

*Savanovich I. I., Pisarik D. M.*

*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

Celiac disease and cystic fibrosis are found to be the most common causes of chronic intestinal malabsorption in childhood. In patients with cystic fibrosis, celiac disease may go undiagnosed for a long time despite typical symptoms. According to the literature, manifested by clinical experience, a gluten-free diet improves the components of malabsorption, and also affects the severity of manifestations. Moreover, chronic intestinal inflammation in celiac disease is associated with an increased risk of osteoporosis and bowel cancer in patients.

**Keywords:** celiac disease, cystic fibrosis, transmembrane conductivity regulator gene.

*Поступила 23.09.2022*