

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ЦЕЛИАКИИ У ДЕТЕЙ

Писарик Д.М., Саванович И.И.

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

Резюме. Целиакия – воспалительное заболевание кишечника, которое проявляется у генетически предрасположенных лиц при воздействии пищевого глютена. Несмотря на то, что заболевание в первую очередь поражает кишечник, клинические проявления целиакии весьма разнообразны, и заболевание может затрагивать многие органы, включая печень. Дисфункция печени, проявляющаяся при целиакии, варьирует от бессимптомного повышения печеночных ферментов или неспецифического реактивного гепатита до хронических заболеваний печени.

Ключевые слова: целиакия, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), безглютеновая диета, гипертрансаминаземия.

Введение. Целиакия – это заболевание, которое преимущественно поражает проксимальный отдел тонкой кишки и характеризуется стойкой непереносимостью глютена пшеницы и других клейковинных белков зерна, содержащихся в таких зерновых культурах, как ячмень, рожь и овес. Хотя целиакия известна как энтеропатия, это заболевание может вовлекать и другие органы. Повышенная кишечная проницаемость считается потенциальным триггером развития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у пациентов со стеатозом печени. Многочисленные исследования, проводимые на протяжении последних 40 лет, показали, что 9–42 % взрослых и 24–40 % детей с целиакией имеют повышенные уровни трансаминаз [1, 3]. Кроме того, выявлено, что повышение трансаминаз с неустановленной этиологией составляет 4 % у взрослых и 1,8 % у детей [2]. При целиакии единственным признаком может быть повышение активности печеночных ферментов, по этой причине необходимо исследование функции печени у детей, у которых впервые диагностировано данное заболевание [2, 6]. Повышение трансаминаз вследствие целиакии определяется как нарушение функции печени, вызванное глютеном, которое обычно возвращается к норме после 12 месяцев строгой безглютеновой диеты [4, 9].

Механизмы повышения трансаминаз, связанные с целиакией, до конца не изучены [5, 8]. Предполагается, что повышенная кишечная проницаемость при целиакии с повышенным уровнем трансаминаз может способствовать поступлению токсинов, микробных и других антигенов, цитокинов и других медиаторов поражения печени в порталный кровоток (и впоследствии в печень). Однако при наличии хронического заболевания печени и уровне трансаминаз, превышающем верхнюю норму более чем в пять раз, следует провести детальное обследование на предмет других заболеваний печени [7, 10].

Целиакия все чаще выявляется у детей, у которых отсутствуют какие-либо симптомы заболевания или наблюдаются его атипичные признаки. В данной статье представлены результаты лабораторных и инструментальных исследований 57 пациентов, находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом

отделении с диагнозом целиакия. Осведомленность врачей о возможных изменениях со стороны печени в случае целиакии позволит усовершенствовать подходы к диагностике и лечению НАЖБП.

Цель работы: исследовать клинические и лабораторные данные у пациентов детского возраста с целиакией, находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении УЗ «3-я ГДКБ».

Материалы и методы. Получены данные 57 пациентов, 39 девочек и 18 мальчиков в возрасте от 9 до 17 лет с диагнозом целиакия. Диагноз целиакии установлен на основании сочетания клинических, серологических и гистопатологических данных. Для серодиагностики целиакии использованы показатели: антитела к деамидированному глиадину IgG и антитела к иммуноглобулину А к тканевой трансклятаминазе методом иммуноферментного анализа (ИФА). У детей с положительными антителами осуществлялось взятие биопсийного материала — не менее 4 образцов из дистального отдела двенадцатиперстной кишки и не менее 1 из луковицы. Гистологические изменения в тонкой кишке варьировались от легкой степени, характеризующейся только увеличением интраэпителиальных лимфоцитов, до тяжелой атрофии слизистой оболочки с полной потерей ворсинок, усилением апоптоза эпителия и гиперплазией крипт. Степень тяжести гистологических изменений кишечника при целиакии оценивали по классификации Marsh. Наличие поражений типа Marsh 2 и 3 подтверждает диагноз. В исследование были включены результаты биопсии двенадцатиперстной кишки типов Marsh -2 и Marsh -3.

В биохимическом анализе крови исследованы сывороточные уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), альбумина, общего билирубина, прямого билирубина, общего холестерина, триглицеридов. Верхняя граница нормы АСТ и АЛТ составила 45 Ед/л.

Проведен анализ результатов УЗИ брюшной полости (УЗИ) пациентов. Степень стеатоза печени оценивали с помощью УЗИ на основе визуального анализа интенсивности эхогенности при условии оптимальной настройки усиления. Стеатоз оценивается I степенью (легкая степень), когда эхогенность незначительно повышена. При стеатозе 2 степени (умеренной) эхогенная печень закрывает эхогенные стенки ветвей воротной вены. При III степени (тяжелый стеатоз) эхогенная печень закрывает контур диафрагмы.

Оценка физического развития детей осуществлялась с использованием программ Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «Антро» и «Антро плюс».

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы Excel 2010 и Statistica (версия 10).

Результаты и их обсуждение. В исследование были включены 57 пациентов в возрасте от 9 до 17 лет, соответствующих критериям включения. Из 57 пациентов 39 (68 %) были девочки и 18 мальчики (32 %). Причинами для обследования стали задержка роста (19 пациентов), боль в животе (22 пациента), диарея (9 пациентов), запор (7 пациентов).

На момент постановки диагноза у 9 (15,8 %) пациентов выявлен повышенный уровень АЛТ. Уровень АЛТ вернулся к нормальным значениям у 6 (10,5 %) этих пациентов на безглютеновой диете. Повышенный уровень АСТ отмечался у 5 пациентов (8,8 %). Общий билирубин был повышен у одного пациента.

Повышенный уровень ГГТ наблюдался у 4 пациентов (7 %). Повышенный уровень ЩФ выявлен у 5 пациентов (8,8 %). Уровни общего холестерина и триглицеридов соответствовали референтным значениям у всех пациентов. Показатели общего билирубина и его фракций оказались повышенными у 3 пациентов (5,3 %).

УЗИ брюшной полости было выполнено всем детям. Гепатомегалия была обнаружена у 8 (14 %) пациентов, расширение желчных протоков у 2 (3,5 %) пациентов. Признаки стеатоза по данным УЗИ выявлены у 4 пациентов с гепатомегалией.

Биопсия печени была выполнена 1 пациенту, у которого наблюдалось одновременное повышение АЛТ и АСТ, а также признаки стеатоза по результатам УЗИ (выявлена крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов) и 1 пациенту с одновременным повышением АЛТ и ГГТ (выявлен склерозирующий холангит).

У пациентов также проводилось исследование на предмет других возможных причин повышения трансаминаз, таких как вирусные гепатиты. Гепатиты В и С у пациентов не выявлены.

У 8 детей из 57 соотношение ИМТ/возраст превысило одно стандартное отклонение, у 2 составило более 2 стандартных отклонений, у остальных соответствовало возрастной норме.

Заключение. При целиакии может отмечаться поражение печени различной степени. Поскольку повышение уровня ферментов печени является относительно распространенным явлением на момент установления диагноза целиакии [7, 8], целесообразно проведение биохимического анализа крови с определением уровня трансаминаз всем пациентам с впервые установленным диагнозом целиакии. Проведение УЗИ органов брюшной полости позволит выявить признаки стеатоза печени и при стойкой гипертрансаминаземии решить вопрос о целесообразности проведения биопсии. Биопсия печени не требуется при впервые диагностированной целиакии с изолированной гипертрансаминаземией, однако необходима при подозрении на хроническое холестатическое заболевание печени при недостаточности данных неинвазивных методов исследования для установления диагноза.

На основании вышеизложенных данных можно сделать вывод о существовании связи между целиакией и НАЖБП. Точный патогенез НАЖБП при целиакии неясен [10]. Некоторые исследователи предполагают, что клеточный стресс у пациентов с целиакией, может спровоцировать возникновение НАЖБП [8]. Кишечная проницаемость увеличивается при целиакии, а также при НАЖБП [6]. Считается, что TNF- α , который опосредует повреждение при целиакии и повышается у лиц с НАСГ, опосредует действие эндотоксина, потенциально вызывая повреждение у пациентов с неалкогольной жировой дистрофией печени и индуцируя НАСГ [5, 7, 8]. Выяснение связи между НАЖБП и целиакией важно, поскольку оно определяет потенциально предотвратимую и поддающуюся лечению причину заболевания печени у пациентов с целиакией. Однако, взаимосвязь стеатоза печени с целиакией может быть случайной находкой, а не истинной ассоциацией. Кроме того, жировая инфильтрация печени может быть вторичной по отношению к быстрой потере веса или нарушению всасывания [4]. Необходимо проведение дальнейших исследований для понимания характера установленной взаимосвязи.

Ранняя диагностика и лечение целиакии имеют важное значение, поскольку безглютеновая диета может как облегчить симптомы, так и предотвратить более серьезное повреждение печени, связанное с целиакией. Если повышение уровня

печеночных ферментов сохраняется в течение 1 года, несмотря на строгую диету, следует запланировать дальнейшее детальное обследование для выявления причины. Хотя аутоиммунные заболевания печени в меньшей степени связаны с целиакией, их диагностика важна при лечении пациентов с тяжелыми клиническими проявлениями [5].

С другой стороны, вопрос о необходимости скрининга всех пациентов с НАЖБП на наличие целиакии является спорным. Тем не менее клиническое подозрение может возникнуть из-за наличия классических симптомов мальабсорбции или низкого индекса массы тела, что приводит к активному скринингу антител к тканевой трансаминазе и ранней диагностике целиакии. Безглютеновая диета может улучшить печеночные показатели в биохимическом анализе крови и проявления стеатоза печени у пациентов с НАЖБП и целиакией. Учитывая клиническую гетерогенность НАЖБП и сопутствующих заболеваний, выявление точных причин указанных состояний поможет в разработке таргетной терапии. Международные рекомендации по ведению пациентов с НАЖБП рекомендуют проводить диагностический поиск других заболеваний, таких как целиакия, которые могут возникать при стеатозе печени и лечение которых отличается от лечения НАЖБП, даже при наличии метаболических факторов риска. Целиакия представляет собой заболевание, для диагностики которого требуется целенаправленное лечение, приносящее пользу пациенту. Этот подход не только снижает риск развития более тяжелых поражений печени, связанных с целиакией, но также известно, что безглютеновая диета может предотвратить осложнения целиакии, такие как злокачественные новообразования кишечника и некоторые аутоиммунные заболевания.

Нарушения со стороны печени являются частыми внекишечными проявлениями у пациентов с целиакией и варьируются от легкого поражения до тяжелого заболевания печени. Так называемый глютенный гепатит – частое, доброкачественное, клинически бессимптомное заболевание, которое разрешается при соблюдении безглютеновой диеты. Аутоиммунные заболевания печени встречаются реже и в большинстве случаев связаны с клиническими признаками и симптомами хронических заболеваний печени, которые требуют специфической иммуносупрессивной терапии, а не только безглютеновой диеты. Хотя и редко целиакия также может быть связана с тяжелым поражением печени, требующим трансплантации печени. В свете этого ранняя диагностика и лечение хронических и тяжелых заболеваний печени, связанных с целиакией, могут играть важную роль в предотвращении развития осложнений. С этой целью скрининг поражения печени у детей с целиакией, а также серологический скрининг целиакии у пациентов с заболеваниями печени должен стать рутинной практикой.

Будущие исследования, сосредоточенные на патофизиологических механизмах, особенно на роли изменений в микробиоте и кишечной проницаемости, могут помочь понять влияние одного заболевания на другое. Кроме того, для поддержки процесса принятия клинических решений необходимы долговременные исследования, которые позволят оценить прогрессирование клинических и лабораторных изменений у пациентов, особенно влияние целиакии на исходы НАЖБП.

Літэратура

1. Ludvigsson, J.F. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms / J.F. Ludvigsson [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62. – P. 43–52.
2. Hagander, B. Hepatic injury in adult coeliac disease / B. Hagander [et al.] // The Lancet. – 1977. – Vol. 310. – P. 270–272.
3. Bardella, M.T. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet / M.T. Bardella [et al.] // Hepatology. – 1995. – Vol. 22. – P. 833–836.
4. Castillo, N.E. Prevalence of abnormal liver function tests in celiac disease and the effect of a gluten-free diet in the US population / N.E. Castillo [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2015. – Vol. 110. – P. 1216–1222.
5. Sainsbury, A. Meta-analysis: coeliac disease and hypertransaminasaemia / A. Sainsbury, D.S. Sanders, A.C. Ford // Aliment Pharmacol Ther. – 2011. – Vol. 34. – P. 33–40.
6. Iorio, R. Hypertransaminasemia in childhood as a marker of genetic liver disorders / R. Iorio [et al.] // J Gastroenterol. – 2005. – Vol. 40. – P. 820–826.
7. Bukowski, J.S. Assessment of hypertransaminasaemia in children with newly diagnosed coeliac disease / J.S. Bukowski [et al.] // Pediatr Pol. – 2018. – Vol. 93. – P. 139–143.
8. Farrell, R.J. Celiac sprue / R.J. Farrell, C.P. Kelly // N Engl J Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 180–188.
9. Di Biase, A.R. Autoimmune liver diseases in a pediatric population with coeliac disease – a 10-year single-center experience / A.R. Di Biase [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2010. – Vol. 31. – P. 253–260.
10. Jericho, H. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Effectiveness of the Gluten-Free Diet / H. Jericho, N. Sansotta, S. Guandalini // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2017. – Vol. 65. – P. 75–79.

LIVER DAMAGE IN CELIAC DISEASE IN CHILDREN

Pisarik D.M., Savanovich I.I.

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

Although celiac disease primarily affects the intestines, the disease's clinical manifestations are varied and can affect many organs, including the liver. Celiac disease is increasingly being identified in children who do not have any symptoms of the disease or have atypical signs. Increased intestinal permeability is considered a potential trigger for the development of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with hepatic steatosis. This article presents the results of laboratory and instrumental studies of 57 patients who were hospitalized in the gastroenterology department with a diagnosis of celiac disease. Awareness of pediatricians about possible changes in the liver in the case of celiac disease will improve approaches to the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease.

Keywords: celiac disease, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), gluten-free diet, hypertransaminasemia.

Поступила 15.10.2023