

З.М. Абдужабарова

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ, ОСОБЕННОСТИ ГЕНЕАЛОГИЧЕСКОГО АНАМНЕЗА И ФЕНОТИПА ДЕТЕЙ УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ С ЦЕЛИАКИЕЙ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, г. Ташкент,
Республика Узбекистан

Обследованы 200 детей узбекской популяции с целиакией (Ц) в возрасте от 1 до 14 лет, средний возраст пациентов с классической формой Ц составил $7,3 \pm 1,9$ лет, с атипичными формами – $10,4 \pm 0,35$ лет. У ближайших родственников первой и второй степени родства детей с Ц имеется высокая частота выявления хронической патологии желудочно-кишечного тракта, непереносимости молочных продуктов и низкорослости. Раннее введение в питание глютена в составе прикорма у детей, находящихся на искусственном вскармливании, повышает риск развития Ц. Дети с Ц, находящиеся на искусственном вскармливании, имеют более выраженные признаки дефицита питания. Ц у детей узбекской популяции характеризовалась тяжелыми метаболическими изменениями и полиорганностью поражения. Среди проявлений заболевания до установления диагноза доминировали задержка физического развития (90%), метаболическая остеопатия (88%), анемия (88%), дисбактериоз кишечника (70%). Изучение фенотипических особенностей детей узбекской популяции с Ц выявило, что светлые волосы и светлые глаза у пациентов с типичной формой заболевания, встречающиеся в 2 раза реже по сравнению с детьми с атипично протекающим заболеванием, достоверно чаще выявлялись по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: дети, целиакия, генеалогический анамнез, фенотип, клинический полиморфизм.

200 children of Uzbek population with celiac diseases (CD) aged 1–14 years were examined. Mean age of patients with classic CD was $7,3 \pm 1,9$ years, mean age of patients with atypical CD was $10,4 \pm 0,35$ years.

Контактная информация:

Абдужабарова Зулфия Муратходжаевна – к.м.н., докторант, старший научный сотрудник отдела гастроэнтерологии НИИ педиатрии МЗРУз

Адрес: 100179 г. Ташкент, Сабир-Рахимовский р-н, 2 Чимбай, пр-д Талант, 3

Тел.: (3712) 229-38-73, E-mail: zulfiya.m@mail.ru

Статья поступила 13.04.10, принята к печати 30.09.10.

Relatives of 1–2 degree of patients with CD had high frequency of chronic gastrointestinal diseases, milk intolerance and of growth retardation. Early usage of products with gluten in diet of bottle-fed children increased risk of CD development. Bottle-fed patients with CD had more significant signs of malnutrition. CD in Uzbek children was characterized by severe metabolic disorders and by multiple organ involvement. CD signs before correct diagnosis were growth retardation (90%), metabolic osteopathy (88%), anemia (88%), intestinal dysbiosis (70%). Study of CD patients phenotypical peculiarities showed that fair hair and grey/blue eyes in patients with typical CD were 2 times rarer in comparison with patients with atypical CD but significantly more frequent than in control.

Key words: children, celiac disease, family history, phenotype, clinical polymorphism.

В настоящее время целиакию (Ц) определяют как аутоиммунное, Т-клеточно-опосредованное, генетически-детерминированное заболевание, характеризующееся поражением тонкой кишки при воздействии проламинов (спирторастворимых протеинов, богатых пролином и глутамином) некоторых злаковых культур [1–3].

Белки злаков имеют в своем составе 4 компонента: альбумины, глобулины, проламины и глютеины. В различных злаках проламины имеют различное название и различное процентное содержание: в пшенице – глиадины (33–37%), во ржи – секалинины (35%), в ячмене – гордеины (10%), в овсе – авенины (10%). Наиболее высокая концентрация проламинов определяется в пшенице, ячмене и ржи.

Иммунный ответ при Ц происходит на двух уровнях – в собственной пластинке и эпителии кишки. Глютен, попадая в пищеварительный тракт, проникает в пейеровы бляшки и вызывает у предрасположенных лиц активацию Т- и В-клеточных звеньев иммунной системы, в результате чего происходит иммунная реакция, завершающаяся миграцией лимфоцитов в слизистую оболочку (СО) тонкой кишки. При повторном воздействии глиадина на активированные лимфоциты СО происходит ответная иммунная реакция гиперчувствительности замедленного типа, в результате которой поражаются структуры СО тонкой кишки. Тонкие механизмы развития заболевания до сих пор полностью неизвестны [1, 2].

Ц является мультифакториальным заболеванием аутоиммунной природы, в развитии которого существенная роль принадлежит наследственной предрасположенности. В связи с этим установление факторов предрасположенности к Ц и выявление патогенетически значимых маркеров заболевания имеют большое значение для выделения лиц, входящих в группу повышенного риска развития болезни (особенно в семьях, где есть больные Ц), доклинической диагностики и прогноза течения заболевания, а также для выяснения генетически обусловленных механизмов его патогенеза.

Ц традиционно определяется как гастроинтестинальное расстройство, которое проявляется в раннем детстве после введения глютена в рацион питания. В настоящее время известно, что клинические проявления Ц очень вариабельны, могут

манifestировать в любом возрасте и характеризуются вовлечением многих органов и систем организма. Задержка с установлением диагноза – обычное явление.

Критерии диагностики Ц были введены ESPGAN в 1969 г. и пересмотрены в 1990 г. В настоящее время для диагностики Ц необходимо два основных условия: морфологически измененная СО тонкой кишки и явная клиническая и морфологическая ремиссия на фоне безглютеновой диеты.

Для того чтобы сделать первый шаг в диагностике Ц необходимо обратить внимание на множество разнообразных ее клинических проявлений, тщательно изучить анамнестические и клинические данные. Не существует теста, который мог бы подтвердить или исключить Ц у каждого индивидуума. В то же время имеется широкий спектр генеалогических, анамнестических и клинических проявлений этого заболевания, что необходимо учитывать при постановке первичного диагноза и при наблюдении за пациентами в ходе диетотерапии, так как это позволяет избежать или сократить число инвазивных методов исследования [1–3].

Цель исследования: изучить клинический полиморфизм и определить особенности генеалогического анамнеза и фенотипа детей узбекской популяции с Ц.

Материалы и методы исследования

Обследованы 200 детей узбекской национальности с Ц в возрасте от 1 года до 14 лет, из них мальчиков было 113 (56,6%), девочек – 87 (43,4%). Классическое течение заболевания имели 92 мальчика (56,7%) и 70 девочек (43,3%), атипичное течение – 21 мальчик (55,2%) и 17 девочек (44,7%). Средний возраст пациентов с классической формой Ц составил $7,3 \pm 1,9$ лет, с атипичными формами – $10,4 \pm 0,35$ лет.

Диагноз Ц верифицировали на основании клинических и лабораторных данных, а также при помощи прижизненной биопсии СО постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки с последующим морфологическим анализом согласно критериям ESPGAN.

Гистоморфологическое исследование биоптатов СО было проведено на базе ТМА на кафедре патологической анатомии (зав. проф. Р.И. Исраилов). Диагноз Ц и ее

стадия при данном исследовании устанавливали в соответствии с классификацией М. Marsh (1995).

Молекулярное типирование генов HLA 2 класса, отвечающих за наследственную предрасположенность к Ц, определяли методом полимеразой цепной реакции ДНК в Санкт-Петербургском Медико-генетическом Центре (к.м.н. Н.В. Вохмянина). Контрольную группу составили 74 ребенка-узбека (Ш.У. Ахмедова, 2007).

Иммунологические исследования проводили в Институте иммунологии АН РУз, в качестве контроля использовали данные исследований Института иммунологии (2004).

Верификацию диагноза Ц и все клинические методы обследования проводили в РСНПМЦП Мз РУз. У всех больных проведены биохимические исследования крови (кальций, фосфор, АЛТ, АСТ, билирубин, протромбиновый индекс, холестерин), глюкозотолерантный тест, общий анализ крови, мочи и копрологический анализ кала.

Для фенотипической характеристики детей были изучены следующие параметры: определение цвета волос и цвета глаз проводили при помощи шкал – светлый тип волос и темный; цвет радужки: светлый, переходной или смешанный и темный. Частоту выявления указанных параметров у пациентов сопоставляли с соответствующими показателями группы сравнения – 372 здоровых ребенка [16].

Особое внимание было уделено обследованию родственников первой степени родства и сбору данных семейного анамнеза пробандов с Ц. При сборе данных анамнеза у детей с Ц учитывали следующие характеристики: родственный брак родителей; наличие низкорослых родственников; наличие отягощенного аллергологического анамнеза и непереносимости молока и молочных продуктов; длительность грудного вскармливания; сроки введения глютенсодержащих продуктов; возраст дебюта заболевания.

Результаты и их обсуждение

200 больных Ц были разделены на 2 группы в зависимости от формы заболевания. У 162 (81%) детей диагностирована типичная форма Ц, основными симптомами которой были обильный зловонный, светлый или неравномерно окрашенный, рыхлый, пенистый или глинистый, плохо смывающийся стул от 3 раз и более в сутки, хроническая диарея, увеличение окружности живота, боли в животе, снижение аппетита, дефицит массы тела, нарушение эмоционального статуса (раздражительность, агрессивное поведение, беспокойный сон).

Атипичная форма Ц установлена у 38 (19%) больных. У этих пациентов развивались тяжелые вторичные метаболические нарушения, которые преобладали в клинической картине, маскируя симптомы основного заболевания. Чаще всего они выражались нарушениями фосфорно-кальциевого обмена с развитием тяжелого рахитоподобного синдрома, деформацией костей, болями в нижних конечностях, низкорослостью и анемией.

В семьях пробандов у больных Ц была выявлена высокая частота отягощенности по хронической патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в виде хронического гастродуоденита, хронического колита, язвенной болезни у 73,9%, по аллергическим заболеваниям в виде атопического дерматита и респираторного аллергоза – у 30,2%, по вторичной лактазной недостаточности – у 8,5%, по онкологическим заболеваниям у 7,6%. Следует отметить статистически значимое преобладание заболеваний кишечника у родственников по материнской линии 84% ($p < 0,05$), по сравнению с отцовской (32%).

Установлено, что в семьях пробандов с типичной и атипичной формами Ц отсутствовали различия в частоте выявления семейных случаев хронической патологии органов ЖКТ – у 68 и 54% родственников, атопии – у 27 и 21%, лактазной недостаточности – у 7 и 13%, онкологических заболеваний – у 7 и 10% соответственно.

Анализ данных генеалогического анамнеза показал, что семейная предрасположенность к непереносимости молока у родственников первой и второй степени родства у детей с Ц регистрировалась в 37,5% случаев, низкорослых родственников имели 20% детей.

Выявлено что, каждый 8-й больной Ц (24 ребенка – 12%) родился от близко родственного брака. У 12 (6%) детей были братья и сестры, больные Ц. Наследственная отягощенность по Ц у родственников первой и второй степени родства обнаружена у 24 (12%) больных Ц. Аналогичные данные приводит М.О. Ревнова [14], но целенаправленные исследования родственников первой степени родства, проведенные Е.И. Кондратьевой и соавт. [4] в Томске, говорят о более высокой частоте выявления наследственной отягощенности по Ц – 37%, среди итальянцев эти цифры достигают 44% [5].

Большинство наблюдаемых детей получали раннее искусственное вскармливание, которое не только не физиологично для ребенка, но и неизбежно влияет на спектр последующих заболеваний в старшем возрасте. Выявлено, что искусственное вскармливание ребенка до года влияет на клиническую картину Ц, порой видоизменяя ее.

Так, дети с типичной формой Ц достоверно чаще вскармливались грудью – 68 детей (53,3%), чем дети с атипичной формой заболевания – 8 детей (23,3%) ($p < 0,05$). Вместе с тем существует мнение, что риск Ц снижается в 2 раза у детей, длительно находящихся на грудном вскармливании [6–8].

По результатам другого крупномасштабного исследования США [9] были сделаны выводы, что при введении прикорма с глютенем до 3-месячного возраста младенца риск развития Ц повышается в 5 раз по сравнению с риском, возникающим при использовании глютенсодержащего прикорма в воз-

расте 4–6 месяцев. При введении такого прикорма детям старше 7 месяцев риск Ц вновь возрастает.

Некоторые исследователи утверждают, что длительное грудное вскармливание лишь отодвигает сроки установления диагноза Ц, так как при этом повышается частота возникновения атипичных форм заболевания [7].

Анализ данных анамнеза наблюдаемых больных выявил, что проявления классической формы Ц (энтеральный синдром, анемический синдром, задержка весоростовых показателей) манифестировали в среднем через 6,5 месяцев после введения в питание ребенка глютенсодержащего продукта, а проявления атипичной формы заболевания (торпидная форма анемии, метаболическая остеопатия) манифестировали в среднем в возрасте $6,8 \pm 0,3$ лет.

Анализ клинической симптоматики показал, что у детей с типичной формой Ц достоверно чаще отмечались такие признаки заболевания, как полифекалия (86% против 10% при атипичной форме), рвота (16 и 5%), метеоризм (79 и 35%), изменение аппетита (69 и 12%), дисбактериоз кишечника (79 и 45%). С одинаковой частотой в обеих группах встречались метаболическая остеопатия и анемический синдром (88%).

Примерно аналогичные данные приводят Masjedizaden и соавт. [10] при описании особенностей клинических проявлений Ц на юго-западе Ирана. Для больных была характерна высокая частота метаболических изменений, отставания в росте и весе (78,8%), слабости (73,1%), бледности (65,4%), анорексии (40,4%). Железодефицитная анемия констатирована у 63,2% пациентов. Заключая, авторы отмечают, что, хотя в большинстве случаев Ц имела классическую форму, тем не менее необходимо иметь в виду и атипичные формы заболевания, в частности, такие проявления, как железодефицитная анемия и отставание в росте.

Спектр атипичных проявлений Ц среди индийских детей был представлен остеопорозом (у 6 из 7 детей), отставанием в росте (у 4 из 7) и рефрактерной анемией (3 из 7) [11]. Наблюдение за 104 детьми с Ц в Турции позволяет заключить, что в большинстве случаев имеет место классическое течение заболевания. Авторы считают, что следует подозревать Ц при низкорослости, криптогенном гепатите, железодефицитной анемии [12].

Группа иранских авторов [13] вместе с известным исследователем Ц С. Catassi (2004) утверждают, что проявления неспецифических симптомов Ц среди пациентов стран Среднего Востока и Европы идентичны.

Задержка физического развития выявлена у всех наблюдаемых детей с Ц. Анализ динамики роста у детей с Ц показал, что дети с ростом ниже 5-го перцентиля на первом году жизни составляли 27%, их количество возрастало до 44% в возрасте

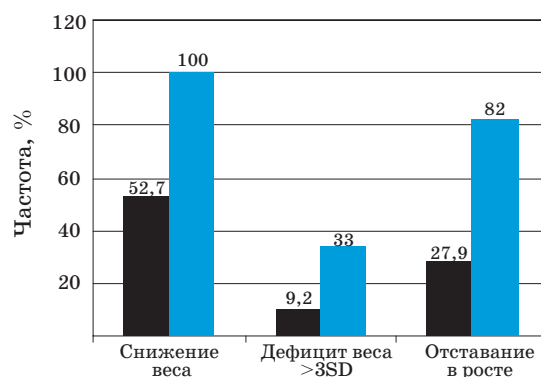


Рисунок. Сравнительная характеристика физического развития детей с Ц Узбекистана и России [14].

1-й столбик – Узбекистан, 2-й столбик – Санкт-Петербург.

от 7 до 10 лет, достигая максимального значения в пубертатный период – 52% ($p < 0,05$). Количество детей с ростом, соответствующим 50-му перцентилю, уменьшалось с 23% на первом году жизни до 14% в возрасте с 4 до 10 лет и увеличивалось до 32% в пубертатном периоде. Параллельно отмечался дефицит массы тела во все возрастные периоды жизни больных, который преобладал над дефицитом роста и несколько уменьшался в пубертатном периоде. Отставание полового развития в пубертатном периоде отмечено у 25% больных. Задержка костного возраста при типичной форме Ц составила в среднем 3 года (89,6%), а при атипичной форме – в среднем 5 лет (75%).

Сравнение нутритивного статуса детей с Ц России и Узбекистана демонстрирует явный его дефицит среди узбекских детей. Так, тяжелое истощение встречалось в 3,5 раза чаще, а ретардация роста – почти в 3 раза чаще у детей узбекской популяции с Ц (см. рисунок).

Ц – генетически унаследованная болезнь, которая часто диагностируется во взрослом возрасте у лиц, у которых имелись проявления болезни, нераспознанные в течение многих лет жизни. Итальянские исследователи обнаружили, что взрослые пациенты с Ц из Средиземноморья имеют специфическую форму лица, характеризующуюся широким лбом, по сравнению с общей популяцией [15]. Это первое сообщение об изменениях черепно-лицевого строения у больных Ц. Изучение фенотипических особенностей детей узбекской популяции с Ц выявило, что светлые волосы, так же, как и светлые глаза, достоверно чаще встречались у детей с Ц (соответственно 28,5 и 17,5%) по сравнению с контрольной группой (7,5 и 8,1%), сравнение между группами продемонстрировало превалирование данного фенотипа среди пациентов с атипичной формой заболевания (81% против 56,4% при типичной форме) ($p < 0,001$).

Выводы

1. Среди родственников первой и второй степени родства детей с Ц имеет высокая частота выявления хронической патологии ЖКТ, непереносимости молочных продуктов и низкорослости, каждый 8-й ребенок с Ц был рожден от близко родственного брака.

2. Ц у детей узбекской популяции характеризуется тяжелыми метаболическими изменениями и полиорганностью поражения. При этом в подавляющем большинстве случаев (81%) наблюдается классическая форма заболевания. Среди проявля-

ний заболевания до установления диагноза доминировали задержка физического развития (90%), метаболическая остеопатия (88%), анемия (88%), дисбактериоз кишечника (79%).

3. Изучение фенотипических особенностей детей узбекской популяции с Ц выявило, что светлые волосы и светлые глаза у пациентов встречаются достоверно чаще, чем у детей контрольной группы, причем при типичной форме Ц эти особенности фенотипа выявляются в 2 раза реже по сравнению с детьми с атипичными формами заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Catassi C.* Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology*. 2004; 120 (3): 636–651.
2. *Ахмедова Ш.У.* Клинические молекулярно-генетические и иммунологические особенности сахарного диабета типа 1 у детей узбекской популяции: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. Ташкент, 2007.
3. *Tribole E, Kupper C, Pietzak M.* Celiac sprue. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347 (6): 446–448.
4. *Кондратьева Е.И., Янкина Г.Н., Лошкова Е.В.* Генетические и иммунологические маркеры целиакии у детей Томска. *Вопр. дет. диетологии*, 2006; 4 (1): 62–64.
5. *Tursi A, Brandimarte GM, Giorgetti GM, Inchingolo CD.* Effectiveness of the sorbitol H₂ breath test in detecting histological damage among relatives of coeliacs. *Scand. J. Gastroenter.* 2003; 38 (7): 727–731.
6. *Ferreira M, Davitias SL, Butler M et al.* Endomusial antibody: is it the best screening test for celiac disease. *Gut*. 1992; 33: 1633–1637.
7. *Akobeng A.* Effect of breast feeding on risk of celiac disease: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Arch. Dis. Child.* 2006; 91 (1): 39–43.
8. *Lankisch PG et al.* Diagnostic intervals for recognizing celiac disease. *J. Gastroent.* 1996; 34: 473–477.
9. *Jeanette E et al.* Is The timing of infant cereal introduction a risk factor of celiac disease autoimmunity? *СМАЖ*, 2005; 36 (10): 173–184.
10. *Masjedizadeh R, Hajiani E, Hashemi J.* Celiac disease in South-West of Iran. *Dig. Liver Dis.* 2004; 36 (3): 191–194.
11. *Puri AS, Garg S, Monga R.* Spectrum of atypical celiac disease in North Indian children. *Indian Pediatr.* 2004; 41 (8): 822–827.
12. *Demir H, Yuce A, Kocak N et al.* Celiac disease in Turkish children: presentation of 104 cases. *Pediatr. Int.* 2000; 42 (5): 483–487.
13. *Rostami K, Malekzadeh R, Shahbazkhani B.* Coeliac disease in Middle Eastern countries: a challenge for the evolutionary history of this complex disorder? *Dig. Liver Dis.* 2004; 36 (10): 694–697.
14. *Ревнова М.О.* Целиакия у детей: клинические проявления, диагностика, эффективность безглютеновой диеты: Автореф. дисс.... докт. мед. наук. С-Пб., 2005.
15. *Finizio M, Quaremba G, Mazzaca G, Ciacci C.* Large foread: a novel sign of undiagnosed celiac disease. *Dig. Liver Dis.* 2005; 37 (9): 659–664.
16. *Шамсиев Ф.М.* Комплексная оценка факторов предрасположенности детей к повторным острым респираторным заболеваниям и совершенствование профилактики: Автореф. дисс.... докт. мед. наук. Ташкент, 2001.

РЕФЕРАТЫ

ЭНДОКАРДИТ, ВЫЗВАННЫЙ *CANDIDA TROPICALIS*: ЛЕЧЕНИЕ В СИТУАЦИИ С ОГРАНИЧЕННЫМИ РЕСУРСАМИ

Грибковый эндокардит (ГЭ) у детей встречается редко и обычно не развивается в структурно неизменном сердце. Наиболее частым этиологическим агентом является *Candida albicans*. Мы наблюдали 5-летнюю девочку с высокой лихорадкой и сердечной недостаточностью. У нее имелись анемия, гиперлейкоцитоз и высокий СРБ, но посевы крови были стерильными. Эффекта от применения антибиотиков не было. Двухмерная эхокардиография показала наличие массивного гетерогенного образования, прикрепленного к стенке правого желудочка и к трикуспидальному клапану. Был поставлен предварительный диагноз

ГЭ, который подтвердился высевом *Candida tropicalis* из крови. Был назначен липосомный амфотерицин, а затем проведено оперативное вмешательство с удалением вегетации и полным иссечением трикуспидального клапана. Гистологическое и культуральное исследование подтвердило диагноз. Больная получала противогрибковую терапию в течение 7 недель, в том числе 2 недели после операции, после чего температура тела нормализовалась.

Kumar P, Muranjan MN, Tullu MS, et al. Ann. Pediatr. Cardiol. 2010; 3 (2): 174–177.