

Л.Я. Климов¹, М.В. Стоян^{1,2}, Е.В. Завьялова³, В.А. Курьянинова^{1,2}, В.С. Кашников^{1,2},
Ж.Б. Досимов⁴, А.Ж. Досимов⁴, Д.В. Бобрышев¹

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ЦЕЛИАКИЕЙ: СТРУКТУРА, КЛИНИКО-АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ,

²ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского»,

³АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», г. Ставрополь, РФ;

⁴Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан



Цель исследования: изучить частоту и структуру железодефицитных состояний (ЖДС) у детей и подростков в период клинической манифестации целиакии в зависимости от морфологической стадии атрофии слизистой оболочки (СО) тощей кишки (ТК), провести сопоставление морфологических, лабораторных и клинико-антропометрических показателей. **Материалы и методы исследования:** при клинико-лабораторном обследовании 190 детей с морфологически подтвержденной целиакией у 56 (29,5%) верифицирована железодефицитная анемия (ЖДА), у 87 (45,8%) – латентный дефицит железа (ЛДЖ) и только 47 (24,7%) детей не имели лабораторных признаков дефицита железа (ДЖ). **Результаты:** гастроинтестинальные симптомы целиакии в большей степени характерны для детей с ЖДА, у которых в 75% случаев диагностирована тотальная атрофия ворсинок СО ТК (Marsh 3С), что в 1,8 раза выше, чем у детей с ЛДЖ ($p < 0,01$) и в 3,1 раза выше, чем без ДЖ ($p < 0,001$). Выявлена обратная корреляция между стадией атрофии СО ТК и содержанием гемоглобина ($r = -0,24$, $p < 0,02$), сывороточного железа ($r = -0,31$, $p < 0,001$), сывороточного ферритина ($r = -0,44$, $p < 0,001$), коэффициентом насыщения трансферрина железом ($r = -0,33$, $p < 0,001$). Обнаружена прямая корреляция между стадией атрофии СО ТК и общей железосвязывающей способностью сыворотки ($r = 0,31$, $p < 0,001$), трансферрином ($r = 0,29$, $p < 0,005$). **Заключение:** общая частота ЖДС у детей с целиакией составляет 75,3%. На фоне прогрессирования стадии атрофии СО ТК отмечается увеличение частоты ДЖ среди детей с целиакией.

Ключевые слова: целиакия, дети, железодефицитная анемия, дефицит железа, атрофия слизистой оболочки тощей кишки, тканевая трансглутаминаза, эндомизий, классификация целиакии Marsh–Oberhuber.

Цит.: Л.Я. Климов, М.В. Стоян, Е.В. Завьялова, В.А. Курьянинова, В.С. Кашников, Ж.Б. Досимов, А.Ж. Досимов, Д.В. Бобрышев. Железодефицитные состояния у детей и подростков с целиакией: структура, клинико-антропометрические и морфологические параллели. Педиатрия. 2019; 98 (4): 78–84.

L.Ya. Klimov¹, M.V. Stoyan^{1,2}, E.V. Zavyalova³, V.A. Kuryaninova^{1,2}, V.S. Kashnikov^{1,2},
Zh.B. Dosimov⁴, A.Zh. Dosimov⁴, D.V. Bobryshev¹

IRON DEFICIENCY STATES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CELIAC DISEASE: STRUCTURE, CLINICAL, ANTHROPOMETRIC AND MORPHOLOGICAL PARALLELS

¹Stavropol State Medical University; ²G.K. Phillipskiy City children clinical hospital; ³Stavropol Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center, Stavropol, Russia; ⁴Marat Ospanov West Kazakhstan State Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan

Контактная информация:

Климов Леонид Яковлевич – к.м.н., доц., зав. каф. факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Адрес: Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310
Тел.: (8652) 35-23-39, E-mail: klimov_leo@mail.ru
Статья поступила 18.03.19,
принята к печати 20.06.19.

Contact Information:

Klimov Leonid Yakovlevich – Ph.D., associate professor, head of Faculty Pediatrics Department, Stavropol State Medical University
Address: Russia, 355017, Stavropol, Mira str., 310
Tel.: (8652) 35-23-39, E-mail: klimov_leo@mail.ru
Received on Mar. 18, 2019,
submitted for publication on Jun. 20, 2019.

Objective of the research: to study frequency and structure of iron deficiency states (IDS) in children and adolescents during the clinical manifestation of celiac disease, depending on the jejunum mucosa (JM) atrophy morphological stage, to compare morphological, laboratory, clinical and anthropometric indicators. **Materials and methods:** clinical and laboratory examinations of 190 children with morphologically confirmed celiac disease verified iron deficiency anemia (IDA) in 56 (29,5%), latent iron deficiency (LID), and only 47 (24,7%) children had no laboratory signs of ID. **Results:** gastrointestinal symptoms of celiac disease are more typical for children with IDA, that in 75% of cases had total atrophy of JM villus (Marsh 3C), which is 1,8 times higher than in children with LID ($p < 0,01$) and 3,1 times higher than without ID ($p < 0,001$). An inverse correlation was revealed between the stage of JM atrophy and hemoglobin content ($r = -0,24$, $p < 0,02$), serum iron ($r = -0,31$, $p < 0,001$), and serum ferritin ($r = -0,44$, $p < 0,001$), transferrin iron saturation coefficient ($r = -0,33$, $p < 0,001$). A direct correlation was found between the stage of JM atrophy and total iron binding capacity ($r = 0,31$, $p < 0,001$), transferrin ($r = 0,29$, $p < 0,005$). **Conclusion:** the overall frequency of IDS in children with celiac disease is 75,3%. With JM atrophy stage progression increases the frequency of ID among children with celiac disease.

Keywords: celiac disease, children, iron deficiency anemia, iron deficiency, atrophy of jejunum mucosa, tissue transglutaminase, endomysium, Marsh–Oberhuber classification of celiac disease.

Quote: L.Ya. Klimov, M.V. Stoyan, E.V. Zavyalova, V.A. Kuryaninova, V.S. Kashnikov, Zh.B. Dosimov, A.Zh. Dosimov, D.V. Bobryshev. Iron deficiency states in children and adolescents with celiac disease: structure, clinical, anthropometric and morphological parallels. *Pediatrics*. 2019; 98 (4): 78–84.

Целиакия представляет собой мультифакториальное аутоиммунное заболевание у генетически предрасположенных лиц, вызванное непереносимостью глютена и характеризующееся поражением ворсинок слизистой оболочки (СО) тонкой кишки (ТК). Современная точка зрения на этиопатогенез целиакии объясняет не только клинические особенности, но и неизбежное формирование у пациентов разнообразных микронутриентных дефицитных состояний, манифестирующих в т.ч. и гематологическими проявлениями [1, 2].

Гематологические проявления при целиакии могут быть многообразными, однако наиболее частое из них – анемия [3]. Снижение концентрации гемоглобина (Hb), бледность кожи и видимых СО в ряде случаев могут быть первыми признаками заболевания, а при атипичных формах – единственными клиническими симптомами. По данным различных исследователей, анемию обнаруживают у 12–69% пациентов с впервые выявленной целиакией [4–6].

Развитие анемии при целиакии имеет многофакторное происхождение и может быть связано с дефицитом железа (ДЖ), фолиевой кислоты, витамина В₁₂ и ряда других микронутриентов, а также с повышенной активностью провоспалительных цитокинов, когда возникает анемия хронического заболевания (АХЗ) [7].

В то же время частота целиакии среди пациентов с железодефицитной анемией (ЖДА) колеблется, по разным данным, от 5,9 до 21,3%. Наиболее часто она диагностируется именно у больных с рефрактерной анемией (рефрактерность определяется как отсутствие прироста Hb на 10 г/л и более после 4-недельного курса терапии пероральными препаратами железа) [4, 8].

В исследовании Н. Abu Daya и соавт. показано, что наличие анемии у пациентов с целиакией увеличивает риск атрофических изменений ворсинок СО ТК и свидетельствует о более тяжелом течении заболевания [9].

В недавно опубликованном мета-анализе 18 исследований, включающих 2998 пациентов с ЖДА, приведены данные о том, что гистологически подтвержденная целиакия выявляется у одного из 31 пациента. Выявленная частота, заметно превосходящая таковую в популяции, подтверждает точку зрения о необходимости включения пациентов с ЖДА в группу больных, которым показано серологическое тестирование для исключения целиакии [10].

В исследовании, проведенном в Индии, из 103 пациентов с целиакией ДЖ выявлен у 84 (81,6%) больных. Показано, что средняя концентрация Hb и сывороточного ферритина (СФ) значительно выше у пациентов с легкой степенью атрофии СО ТК по сравнению с пациентами с тяжелой атрофией (9,6 г/дл против 8,2 г/дл, $p = 0,004$ и 20 нг/мл против 5 нг/мл, $p = 0,002$). В исследовании была выявлена корреляция между тяжестью анемии и степенью атрофии ворсинок СО ТК [11].

По данным Е. Ertekin и соавт., серологические маркеры целиакии имелись у 13 из 61 ребенка с ЖДА. Всем пациентам с положительными результатами серологических исследований на целиакию провели биопсию СО ТК, которая соответствовала 3-й стадии атрофии ворсинок СО ТК по Marsh–Oberhuber [12, 13]. Авторы исследования предлагают у всех пациентов с ЖДА проводить скрининг целиакии с использованием наиболее чувствительного на сегодняшний день серологического теста – определения антител (АТ) к тканевой трансглутаминазе (анти-ТТГ) [12].

Всасывание железа в организме у здорового человека происходит в тощей и тонкой кишках [14, 15]. Возникающие при целиакии атрофические изменения СО ТК, уплощение ворсинок и снижение числа высококодифференцированных энтероцитов, а также углубление крипт закономерно сопровождаются снижением абсорбции железа [16]. Именно вследствие этого ДЖ ослож-

няет течение типичной формы целиакии, манифестирующей, как правило, в раннем детском возрасте [17, 18]. Также не случайно, что ЖДА и латентный ДЖ (ЛДЖ) являются наиболее частыми внекишечными проявлениями целиакии у детей школьного возраста и взрослых [6, 19, 20].

Мы посчитали возможным и целесообразным проанализировать собственные клинические, серологические и морфологические данные и выявить закономерности течения целиакии у детей с различными формами ДЖ.

Цель исследования – изучить частоту и структуру железодефицитных состояний у детей и подростков в период клинической манифестации целиакии в зависимости от морфологической стадии атрофии СО ТК и провести сопоставление морфологических, лабораторных и клинико-антропометрических показателей.

Материалы и методы исследования

Ретроспективно проанализированы истории болезни 190 детей с впервые диагностированной целиакией в возрасте от 8 мес до 17 лет (средний возраст $4,6 \pm 0,3$ лет), находившихся на стационарном лечении в краевом детском гастроэнтерологическом отделении ГДКБ им. Г.К. Филиппского г. Ставрополя в 2001–2018 гг.

От родителей детей было получено информированное согласие на проведение медицинских манипуляций. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Ставропольского государственного медицинского университета.

Среди пациентов было 13 (6,8%) детей грудного возраста, 90 (47,4%) – от 1 до 3 лет, 50 (26,3%) – дошкольного и 37 (19,5%) – школьного возраста. Среди пациентов было 102 (53,7%) девочки и 88 (46,3%) мальчиков.

Диагноз устанавливали в соответствии с критериями ESPGHAN (1990, 2012), которые включали наличие характерной клинической симптоматики, положительных серологических тестов и результатов морфологического исследования СО ТК (стадии атрофии 3А–3С в соответствии с классификацией Marsh–Oberhuber [13]). Серологическое обследование в период с 2004 по 2010 гг. предполагало обнаружение специфических антиглиадиновых АТ (АГА) классов IgA и IgG, а с 2011 г. – выявление анти-ТТГ IgA и IgG, АТ к эндомизию (ЭМА) IgA и IgG.

Критериями исключения из исследования являлись отрицательный титр специфических АТ, отсутствие морфологического исследования СО ТК.

На основании клинико-anamnestического анализа типичная форма заболевания диагностирована в 164 (86,3%), атипичная – в 26 (13,7%) случаях.

Диагностика ДЖ основывалась на проведении гемограммы, определении содержания сывороточного ферритина (СФ) методом иммуноферментного анализа (ИФА), сывороточного железа (СЖ) и общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) – референтным методом наборами реактивов фирмы

LaChema (Чехия) с последующим расчетом коэффициента насыщения трансферрина железом (НТЖ); трансферрина (Тф) – методом иммунотурбодиметрии. ЖДА диагностировали при выявлении сниженной концентрации Hb ниже 110 г/л у детей от 3 мес до 5 лет, ниже 115 г/л у детей от 5 до 12 лет или ниже 120 г/л у пациентов старше 12 лет; при одновременном снижении СЖ < 12,5 мкмоль/л, СФ < 30 мкг/л и НТЖ < 16%, повышении ОЖСС > 62,5 мкмоль/л и Тф > 3,6 г/л. ЛДЖ устанавливали по снижению содержания СФ (< 30 мкг/л) при нормальных значениях Hb. Для исключения текущего воспаления определяли С-реактивный белок (СРБ) на биохимическом анализаторе Pentra C400 (HORIBA Medical, Япония) с применением высокочувствительной иммунотурбодиметрии с латексным усилением (нормальные значения СРБ < 0,5 мг/л).

Больные были разделены на 3 группы в зависимости от наличия и формы ДЖ. В 1-ю группу включены 47 (24,7%) пациентов без ДЖ, во 2-ю группу – 87 (45,8%) детей с ЛДЖ, 3-ю группу составили 56 (29,5%) больных с ЖДА. В структуре ЖДА анемия 1 степени выявлена у 43 (76,8%), 2 степени – у 12 (21,4%) детей, 3 степени – у одного (1,8%) ребенка.

Статистическая обработка и анализ результатов проведены с помощью ПО AtteStat, Statistica 10.0. Количественные характеристики представлены как средние значения и стандартная ошибка ($M \pm m$). При нормальном распределении признаков для оценки межгрупповых различий параметрические показатели оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. При аномальном распределении признака использовали U-критерий Манна–Уитни. Анализ непараметрических показателей рассчитывали по критерию Пирсона (χ^2). Для оценки связи между показателями использовали коэффициент парной корреляции Пирсона (r), Спирмена. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У пациентов с целиакией первого года жизни ДЖ диагностирован в 12 (92,3%) случаях: у 3 ЖДА и у 9 ЛДЖ; у детей от 1 до 3 лет – в 66 (73,3%) случаях: у 25 ЖДА и у 41 ЛДЖ; в возрасте от 3 до 7 лет – в 36 (72%) случаях: у 14 ЖДА и у 22 ЛДЖ; в младшем школьном – в 15 (75%) случаях: у 6 ЖДА и у 9 ЛДЖ; в старшем школьном возрасте – в 14 (82,4%) случаях: у 8 ЖДА и у 6 ЛДЖ.

Частота подтвержденного клинико-лабораторными методами ДЖ у детей в периоде клинической манифестации целиакии заметно превосходит частоту сидеропенических состояний в российской популяции детей, при этом сохраняется пропорция между ЖДА и ЛДЖ, которая в анализируемой нами группе составила 1:1,6 [14, 15]. Детальный анализ показывает нарастание степени тяжести ДЖ по мере увеличения возраста пациентов и длительности основного заболевания.

Типичные жалобы, характеризующие манифестацию целиакии, у детей без ДЖ в среднем

Симптоматика целиакии у детей в зависимости от наличия и формы ДЖ

Клинические симптомы целиакии	Наличие и форма ДЖ			Достоверность различий (χ^2)		
	без ДЖ, n=47	ЛДЖ, n=87	ЖДА, n=56	P ₁	P ₂	P ₃
«Большие» симптомы						
Увеличение размеров живота	15 (31,9%)	42 (48,3%)	35 (62,5%)	>0,05	<0,01	>0,05
Диарея	19 (40,4%)	47 (54%)	37 (66,1%)	>0,05	<0,01	>0,05
Рвота	6 (12,8%)	15 (17,2%)	21 (37,5%)	>0,05	<0,01	<0,01
Рецидивирующие боли в животе	18 (38,3%)	37 (42,5%)	24 (42,9%)	>0,05	>0,05	>0,05
Нарушение аппетита	19 (40,4%)	40 (46%)	20 (35,7%)	>0,05	>0,05	>0,05
Дефицит масса тела	26 (55,3%)	62 (71,3%)	42 (75%)	>0,05	<0,05	>0,05
Задержка роста	20 (42,6%)	56 (64,4%)	38 (67,9%)	<0,05	<0,01	>0,05
Раздражительность	13 (27,7%)	34 (39,1%)	22 (39,3%)	>0,05	>0,05	>0,05
«Малые» симптомы						
Запоры	7 (14,9%)	12 (13,8%)	5 (8,9%)	>0,05	>0,05	>0,05
Боли в костях	2 (4,3%)	3 (3,4%)	4 (7,1%)	>0,05	>0,05	>0,05
Кариес	–	3 (3,4%)	2 (3,6%)	>0,05	>0,05	>0,05
Аллергические высыпания	13 (27,7%)	27 (31%)	11 (19,6%)	>0,05	>0,05	>0,05
Головные боли	4 (8,5%)	6 (6,9%)	5 (8,9%)	>0,05	>0,05	>0,05
Беспокойный сон	5 (10,6%)	22 (25,3%)	14 (25%)	<0,05	>0,05	>0,05

Здесь и в табл. 2 и 3: p₁ – достоверность различий между группами пациентов без ДЖ и с ЛДЖ; p₂ – достоверность различий между группами пациентов без ДЖ и с ЖДА; p₃ – достоверность различий между группами пациентов с ЛДЖ и ЖДА.

Таблица 2

Отклонения показателей физического развития у детей с целиакией в зависимости от наличия и формы ДЖ

Z-score	Наличие и форма ДЖ			Достоверность различий (χ^2)		
	без ДЖ, n=47	ЛДЖ, n=87	ЖДА, n=56	P ₁	P ₂	P ₃
Z-score длины тела	-0,8±0,2	-1,1±0,1	-1,8±0,2	>0,05	<0,001	<0,002
Z-score массы тела	-1,1±0,2	-1,3±0,1	-1,8±0,2	>0,05	<0,005	<0,005
Z-score ИМТ	-0,9±0,2	-1,1±0,1	-1,3±0,2	>0,05	<0,05	>0,05

появлялись в возрасте ($X \pm m$) 1,6±0,3 лет, у детей с ЛДЖ – в 1,9±0,3 лет, а у пациентов с ЖДА – в 2,3±0,4 лет ($p > 0,05$). При этом средний возраст установления диагноза целиакии у детей без ДЖ составил 4,3±0,5 лет, с ЛДЖ – 4,3±0,4 лет, в то время как у больных с ЖДА был максимально высокий возраст верификации диагноза – 5,3±0,6 лет ($p > 0,05$).

Средняя длительность латентного периода (с момента появления жалоб до верификации диагноза целиакии) у пациентов исследуемых групп существенно не отличалась: без ДЖ – 2,6±0,4 лет, с ЛДЖ – 2,4±0,3 лет, с ЖДА – 3,1±0,5 лет ($p > 0,05$).

Среди пациентов с целиакией, осложненной в остром периоде ЖДА, было 20 (35,7%) мальчиков и 36 (64,3%) девочек, в группе детей с ЛДЖ соотношение было иным – 50 (57,5%) мальчиков и 37 (42,5%) девочек ($p < 0,05$), в группе детей без ДЖ было 18 (38,3%) мальчиков и 29 (61,7%) девочек. Частота анемии при целиакии у девочек превышала таковую у мальчиков – у 36 (35,3%) и у 20 (22,7%) детей соответственно ($p > 0,05$).

Частота жалоб и клинических симптомов у пациентов без ДЖ, с ЖДА и ЛДЖ в активном периоде целиакии представлена в табл. 1.

Сравнительный анализ демонстрирует ряд важных особенностей клинической картины целиакии, осложненной ЖДА. Во-первых, у детей с ЖДА по сравнению с пациентами без ДЖ увеличение размеров живота выявляется в 2 раза чаще ($p < 0,01$), диарея – в 1,6 раза чаще ($p < 0,01$) и в 2,9 раза чаще отмечаются жалобы на рвоту ($p < 0,01$). При этом частота нарушений аппетита и рецидивирующих болей в животе практически не зависела от наличия и формы ДЖ ($p > 0,05$).

Частота т.н. «малых» симптомов целиакии в анализируемых группах различается несущественно. Очевидно, что формирование в результате манифестации целиакии ДЖ у ребенка, наряду с другими дефицитными состояниями, неизбежно отрицательно отражается на темпах его роста и психомоторном развитии, приводя к выраженным астеновегетативным, а нередко и астеноневротическим симптомам, весьма существенно снижая качество жизни пациентов [21].

Лабораторные показатели статуса железа у детей с целиакией

Лабораторные показатели	Наличие и форма ДЖ			Достоверность различий (χ^2)		
	без ДЖ, n=47	ЛДЖ, n=87	ЖДА, n=56	P ₁	P ₂	P ₃
СЖ, мкмоль/л	15,8±0,4	8,8±0,3	5,4±0,2	<0,001	<0,001	<0,001
СФ, мкг/л	48,4±1,8	16,4±0,9	6,6±0,4	<0,001	<0,001	<0,001
ОЖСС, мкмоль/л	52,7±0,7	71,8±0,5	79,1±0,5	<0,001	<0,001	<0,001
Трансферрин, г/л	2,6±0,1	3,3±0,1	3,8±0,1	<0,001	<0,001	<0,001
НТЖ, %	30,2±0,9	12,3±0,4	6,8±0,3	<0,001	<0,001	<0,001

Таблица 4

Показатели гемограммы и статуса железа у детей с целиакией в зависимости от стадии атрофии СО ТК

Лабораторные показатели	Стадии атрофии СО ТК по Marsh–Oberhuber			Достоверность различий (χ^2)		
	стадия 3А, n=20	стадия 3В, n=39	стадия 3С, n=51	P ₁	P ₂	P ₃
RBC, 10 ¹² /л	4,5±0,1	4,6±0,1	4,7±0,1	>0,05	>0,05	>0,05
Hb, г/л	125,2±2,5	125,6±2	114,2±2,6	>0,05	<0,05	<0,01
MCV, фл	80,2±1	78,2±1,2	72,8±1,4	>0,05	<0,005	<0,005
MCH, пг	27,9±0,3	27,2±0,5	24,3±0,6	>0,05	<0,002	<0,001
MCHC, г/л	34,83±3,4	34,57±3	33,02±3,3	>0,05	<0,005	<0,002
RDW, %	12,3±0,4	13,4±0,5	15,4±0,4	>0,05	<0,001	<0,001
СЖ, мкмоль/л	11,1±1	10,7±0,6	8±0,7	>0,05	<0,01	<0,002
СФ, мкг/л	33,8±4,8	30,2±3,1	15,8±2,1	>0,05	<0,001	<0,001
ОЖСС, мкмоль/л	64,9±2,5	67,4±1,6	73±1,3	>0,05	<0,005	<0,005
Трансферрин, г/л	3±0,1	3,2±0,1	3,4±0,1	>0,05	<0,005	<0,05
НТЖ, %	18,6±2,2	16,8±1,3	12±1,3	>0,05	<0,005	<0,001

p₁ – достоверность различий между группами пациентов с Marsh 3А и Marsh 3В; p₂ – достоверность различий между группами пациентов с Marsh 3А и Marsh 3С; p₃ – достоверность различий между группами пациентов с Marsh 3В и Marsh 3С.

Средние значения антропометрических показателей в соответствии с критериями ВОЗ (WHO AnthroPlus) представлены в табл. 2.

Вполне закономерно, что у детей с целиакией, осложненной ДЖ, отмечалось более выраженное отставание параметров физического развития, чем у пациентов без ДЖ. В частности, у детей с ЖДА на фоне целиакии средний Z-score длины тела отстает от такового у детей без ДЖ в 2,25 раза (p<0,001), а у детей с ЛДЖ – в 1,64 раза (p<0,002); отклонение массы тела – в 1,64 раза (p<0,005) и в 1,38 раза (p<0,005) соответственно.

Выявлена прямая корреляция между наличием ДЖ и отставанием в росте (r= 0,19, p<0,01), а также дефицитом массы тела (r= 0,14, p<0,05).

В табл. 3 представлены результаты лабораторного обследования пациентов с целиакией в зависимости от наличия и формы ДЖ.

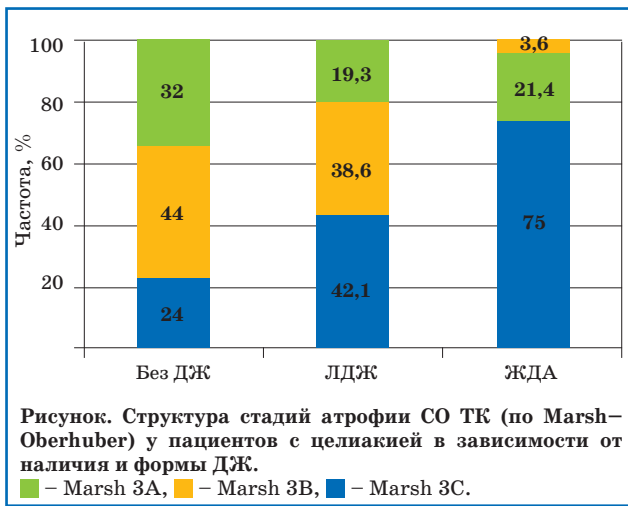
Данные, представленные в табл. 3, показывают, что по мере прогрессирования сидеропении у детей с целиакией отмечаются патогномичные для ДЖ нарушения концентрации железосодержащих белков и другие лабораторные признаки снижения транспортного и тканевого пула железа.

В ряде публикаций продемонстрирован параллелизм между показателями анти-ТТГ и степенью тяжести анемии [10, 22]. В нашей группе пациентов уровень специфических серо-

логических маркеров у пациентов с целиакией в зависимости от наличия и формы ДЖ различается. Средний титр ЭМА (IgA, IgG) у детей с ЖДА составил 1034,3±175,6 ЕД/л, достоверно превосходя таковой у пациентов с ЛДЖ – 585,1±104,2 ЕД/л (p<0,05) и без ДЖ – 557±219,3 ЕД/л (p<0,05). Выявлена прямая корреляционная связь между титром ЭМА и уровнем Тр (r= 0,36, p<0,02).

Различия в показателях анти-ТТГ не столь существенны. Средний уровень анти-ТТГ IgA в группах детей с ЖДА, ЛДЖ и без ДЖ составил 100±14,3, 96,4±10,3 и 87,6±14,2 ЕД/л соответственно (p>0,05). Уровень анти-ТТГ IgG в исследуемых группах составил 44,2±12,1, 22,9±3,4 и 19,6±3,7 ЕД/л (p>0,05). Тем не менее, выявлена прямая корреляция между анти-ТТГ IgA и Тр (r=0,21, p<0,05).

Подтверждением тесной взаимосвязи между синдромом мальабсорбции и степенью тяжести анемии служат данные литературы о повышении частоты ДЖ по мере прогрессирования атрофического процесса в тонкой кишке [11, 23]. При проведенном у 110 (57,9%) пациентов анализе стадии атрофии СО ТК (по классификации Marsh–Oberhuber) выявлено, что тип Marsh 3А диагностирован у 20 (18,2%), Marsh 3В – у 39 (35,4%) детей, а Marsh 3С – у 51 (46,4%) боль-



ного. Данные гемограммы и показателей статуса железа у детей с целиакией в зависимости от стадии атрофии СО ТК представлены в табл. 4.

Корреляционный анализ выявил обратную взаимосвязь между стадией атрофии СО ТК и концентрацией Hb ($r=-0,24$, $p<0,02$), СЖ ($r=-0,31$, $p<0,001$), СФ ($r=-0,44$, $p<0,001$), эритроцитарными индексами – MCV ($r=-0,32$, $p<0,005$), MCH ($r=-0,39$, $p<0,001$), MCHC ($r=-0,36$, $p<0,001$) и значениями НТЖ ($r=-0,33$, $p<0,001$). Выявлена прямая корреляция между стадией атрофии СО ТК и анизоцитозом (RDW) ($r=0,5$, $p<0,001$), значениями ОЖСС ($r=0,31$, $p<0,001$) и Тф ($r=0,29$, $p<0,005$). Очевидно, что прогрессирующая атрофия СО ТК у пациентов с целиакией приводит не только к снижению транспортного пула железа, но и к глубокому истощению его тканевых запасов, что завершается развитием ЖДА.

На рисунке представлена структура морфологических изменений СО ТК у детей с целиакией в зависимости от наличия и формы ДЖ.

У пациентов с ЖДА превалирует тотальная атрофия ворсинок СО ТК, соответствующая стадии 3С по Marsh–Oberhuber, в то время как стадия 3А диагностирована лишь у одного (3,6%) ребенка. У детей с ЛДЖ стадия 3С по Marsh–Oberhuber выявлена в 1,8 раза реже ($p<0,01$), а у детей без ДЖ – в 3,1 раза реже ($p<0,001$), чем у детей с ЖДА.

В литературе высказываются мнения о целесообразности проведения серологического скрининга целиакии в группе пациентов с анемией [12, 22]. Разногласия в интерпретации диагностического значения анемии при целиакии обусловлены использованием серологических методов с различной чувствительностью и специфичностью. В то же время большинство исследователей признает, что крайне часто формирующийся ДЖ и его манифестная форма – ЖДА, являются важнейшим патогенетическим компонентом заболевания, поэтому детальное лабораторное исследование транспортного и тканевого пула железа может служить достаточно точным предиктором верификации целиакии [3, 19].

Результаты нашего исследования убедительно подтверждают эту точку зрения.

Верификация ЖДА или ЛДЖ у пациентов без синдрома мальабсорбции является показанием к ферротерапии, причем ее длительность и используемые дозировки определяются не только степенью тяжести анемии, но и конкретным препаратом железа. Вопрос о необходимости и сроках лечения препаратами железа пациентов с целиакией после их перевода на безглютеновую диету (БГД) остается дискуссионным [24, 25]. Большинство авторов считает, что строгое соблюдение диеты, приводящее к восстановлению морфологического строения и всасывательной способности СО ТК, может привести к купированию анемии, а также созданию необходимых тканевых запасов железа [4, 10]. В то же время существует точка зрения, что, по своей сути элиминационная, БГД является диетой, недостаточно сбалансированной по ряду важнейших микронутриентов, в т.ч. и по содержанию железа, поэтому даже неукоснительное ее соблюдение не гарантирует создания положительного баланса железа, сохранения его запасов и не исключает прогрессирования ДЖ у ребенка [26].

Заключение

На основании результатов проведенных клинико-морфологических и серологических исследований выявлена высокая частота ЖДС у детей с целиакией, которая составляет 75,3%; при этом соотношение ЖДА и ЛДЖ выглядит как 1:1,6 при отсутствии существенных гендерных различий. Клиническая картина целиакии, осложненной ЖДА, характеризуется большей выраженностью гастроинтестинальных симптомов и задержкой темпов физического развития по сравнению с детьми без ДЖ.









У детей с целиакией, осложненной ЖДА, в период клинической манифестации заболевания отмечается достоверно более высокий уровень ЭМА и анти-ТТГ по сравнению с пациентами без ДЖ, что, несомненно, отражает активность аутоиммунного процесса и коррелирует с клинической симптоматикой.

Анализ морфологических изменений показывает, что тотальная атрофия СО ТК, соответствующая стадии 3С по Marsh–Oberhuber, среди пациентов с ЖДА встречается в 75%, в то же время у детей без ДЖ ее частота составляет лишь 24%. Углубление атрофических процессов в ТК, происходящее у детей и подростков при длительном течении недиагностированной целиакии, сопровождается последовательным истощением транспортного, а впоследствии и тканевого пула железа в организме.

Таким образом, выявление у ребенка в активном периоде целиакии ЖДА является несомненным критерием глубины атрофических процессов в ТК, сопровождается более выраженной задержкой темпов физического развития и требует мониторинга лабораторных показате-

лей метаболизма железа, включая индикаторы транспортного пула и маркеры тканевых запасов железа, в процессе соблюдения БГД. С учетом того обстоятельства, что даже по мере восстановления структуры СО ТК на фоне соблюдения БГД зачастую отмечается дефицит поступающего с пищей железа, выявление ДЖ в любом периоде заболевания служит показанием к назначению лекарственной коррекции, а курсы ферротерапии являются неотъемлемым компонентом нормализации нутритивного статуса пациентов с целиакией в любом возрасте.

Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Klimov L. Ya.  0000-0001-7248-1614
 Stoyan M. V.  0000-0002-7390-6204
 Zavyalova E. V.  0000-0002-2303-740X
 Kuryaninova V. A.  0000-0002-0731-7153
 Kashnikov V. S.  0000-0002-6056-1534
 Dosimov Zh. B.  0000-0003-3237-2207
 Dosimov A. Zh.  0000-0002-3457-0322
 Bobryshev D. V.  0000-0002-3947-4786

Литература

- Семенова Е.В., Бельмер С.В., Казанец Е.Г., Карамян Н.А., Карпина Л.М., Сметанина Н.С. Анемия при целиакии у детей. Детская больница. 2012; 1: 44–49.
- Целиакия у детей. С.В. Бельмер, М.О. Ревнова, ред. М.: ИД «Медпрактика-М», 2015: 416.
- Захарова И.Н., Бережная И.В., Дмитриева Ю.А., Мачнева Е.Б. Анемия при патологии желудочно-кишечного тракта у детей: дифференциальный диагноз. Фарматека. 2014; 11: 39–47.
- Freeman HJ. Iron deficiency anemia in celiac disease. *Wold J. Gastroenterol.* 2015; 21 (31): 9233–9238.
- Singh P, Arora S, Makharia GK. Presence of anemia in patients with celiac disease suggests more severe disease. *Indian J. Gastroenterol.* 2014; 33 (2): 161–164.
- Klimov LYa, Kuryaninova VA, Stoyan MV, Asaturova DV, Gerasimenko ES, Daguzhieva MD. Duration of latent period and iron deficiency development in children with celiac disease. *Medical News of North Caucasus.* 2014; 9 (2): 148–151.
- Deora V, Aylward N, Sokoro A, El-Matary W. Serum vitamins and minerals at diagnosis and follow-up in children with celiac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 65 (2): 185–189.
- Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood.* 2014; 123 (3): 326–333.
- Abu Daya H, Leibold B, Lewis SK, Green PH. Celiac disease patients presenting with anemia have more severe disease than those presenting with diarrhea. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 11 (11): 1472–1477.
- Mahadev S, Laszkowska M, Sundström J, Björkholm M, Leibold B, Green PHR, Ludvigsson JF. Prevalence of celiac disease in patients with iron deficiency anemia – A systematic review with meta-analysis. *Gastroenterology.* 2018; 155 (2): 374–382.
- Berry N, Basha J, Varma N, Varma S, Prasad KK, Vaiphei K, Dhaka N, Sinha SK, Kochhar R. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology: A prospective study from India. *JGN Open.* 2018; 2 (5): 196–200.
- Ertekin V, Tozun MS, Küçük N. The prevalence of celiac disease in children with iron-deficiency anemia. *Turk. J. Gastroenterol.* 2013; 24 (4): 334–338.
- Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999; 11 (10): 1185–1194.
- Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей и подростков (пособие для врачей). А.Г. Румянцев, И.Н. Захарова, ред. М.: ООО «КОНТИ ПРИНТ», 2015: 76.
- Румянцев А.Г., Захарова И.Н., Чернов В.М., Тарасова И.С., Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Боровик Т.Э., Звонкова Н.Г., Мачнева Е.Б., Лазарева С.И., Васильева Т.М. Распространенность железодефицитных состояний и факторы, на нее влияющие. *Медицинский совет.* 2015; 6: 62–66.
- Murray JA, McLachlan S, Adams PC, Eckfeldt JH, Garner CP, Chris D. Vulpe, Victor R. Gordeuk, Tricia Brantner, Catherine Leiendecker-Foster, Anthony A. Killeen, Ronald T. Acton, Lisa F. Barcellos, Debbie A. Nickerson, Kenneth B. Beckman, Gordon D. McLaren, Christine E. McLaren. Association between celiac disease and iron deficiency in Caucasians, but not non-Caucasians. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 11 (7): 808–814.
- Emami MH, Karimi S, Kouhestani S. Is routine duodenal biopsy necessary for detection of celiac disease in patients presenting with iron deficiency anemia? *Int. J. Prev. Med.* 2012; 3 (4): 273–277.
- Reilly NR, Green PH. Epidemiology and clinical presentations of celiac disease. *Semin. Immunopathol.* 2012; 34 (4): 473–478.
- Филатов Л.Б., Берман В.Б. Железодефицитная анемия как следствие нарушения всасывания железа при целиакии. *Клиническая онкогематология.* 2010; 3 (3): 284–288.
- Захарова И.Н., Тарасова И.С., Васильева Т.М., Боровик Т.Э., Звонкова Н.Г., Мачнева Е.Б., Чернов В.М. Латентный дефицит железа у детей и подростков: диагностика и коррекция. Лечение и профилактика. 2018; 1 (25): 69–75.
- Климов Л.Я., Стоян М.В., Курьянинова В.А., Кашиников В.С., Еремеева О.И., Завьялова Е.В., Герасименко Е.С., Абрамская Л.М., Кочнева Л.Д., Хомякова Н.С. Динамика распространенности и клинико-антропометрическая характеристика пациентов с целиакией в Ставропольском крае: ретроспективный анализ за 20 лет. *Вопросы детской диетологии.* 2018; 3: 5–14.
- Baghbanian M, Farahat A, Vahedian HA, Sheyda E, Zare-Khormizi MR. The prevalence of celiac disease in patients with iron-deficiency anemia in center and south area of Iran. *Arq. Gastroenterol.* 2015; 52 (4): 278–282.
- Karaman K, Akbayram S, Kar S, Demirören K. Prevalence of celiac disease children with iron deficiency anemia in Van Lake region of Turkey. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2016; 38 (2): 143–146.
- Barker JM, Liu E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. *Adv. Pediatr.* 2008; 55: 349–365.
- Румянцев А.Г., Захарова И.Н., Чернов В.М., Тарасова И.С., Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Боровик Т.Э., Звонкова Н.Г., Мачнева Е.Б., Лазарева С.И., Васильева Т.М. Лечение железодефицитной анемии у детей и подростков: основные принципы и наиболее частые ошибки. *Педиатрия.* 2015; 94 (6): 114–119.
- Бельмер С.В., Митина Е.В., Карпина Л.М., Сметанина Н.С. Железодефицитная анемия и анемия хронического заболевания при целиакии у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2014; 101 (1): 23–29.