

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 616.3-008.6: 616.34-002

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ: ПОЗДНЯЯ ДИАГНОСТИКА ЦЕЛИАКИИ

**¹Жусупбекова Л.И., ²Ибраева А.К., ¹Джаксалыкова К.К., ¹Нуркина Д.А.,
¹Аманжолова Ж.А., ¹Кубайдуллина А.К.**

¹НАО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан, e-mail: zhusly_06@mail.ru;

²ГКП на ПХВ «Городская многопрофильная больница № 2» акимата, Нур-Султан

Целиакия – это иммуноопосредованное заболевание, вызываемое воздействием глютена у генетически восприимчивых людей, проявляющееся энтеропатией тонкого кишечника с желудочно-кишечными и внекишечными симптомами. Диагноз целиакии основывается на сочетании клиники, позитивных результатов серологических исследований и характерной гистологической картины на глютеносодержащей диете. Клиническая картина крайне разнообразна: пациенты могут иметь выраженные гастроэнтерологические симптомы различной тяжести, внекишечные проявления, или болезнь протекает бессимптомно, что приводит к поздней диагностике заболевания. У детей с рецидивирующей железодефицитной анемией, задержкой физического и полового развития, кожными высыпаниями по типу герпетиформного дерматита, наличием в анамнезе переломов при неадекватной травме нужно заподозрить наличие глютеносодержащей энтеропатии и своевременно начать диагностические мероприятия. Актуальной в настоящее время является ранняя диагностика целиакии. Долговременное соблюдение аглютеносодержащей диеты приводит к заживлению слизистой двенадцатиперстной кишки и облегчает симптомы заболевания. Но, как показывает практика, у небольшого количества пациентов диагноз был установлен во время первого обострения. Своевременно поставленный диагноз определяет тактику немедикаментозного и медикаментозного лечения, его эффективность и прогноз заболевания. В данной статье описан клинический случай поздней диагностики целиакии.

Ключевые слова: целиакия, поздняя диагностика, лечение, случай из практики, глютеносодержащая энтеропатия

CASE STUDY: LATE DIAGNOSIS OF COELIAC DISEASE

**¹Zhusupbekova L.I., ²Ibraeva A.K., ¹Dzhaksalykova K.K., ¹Nurkina D.A.,
¹Amanzholova Zh.A., ¹Kubaydullina A.K.**

¹NpJSC «Astana Medical University», Nur-Sultan, e-mail: zhusly_06@mail.ru;

²City Multifunctional Hospital № 2, Nur-Sultan

Coeliac disease is immune mediated disease, caused by damaging exposure of gluten to those people, who are genetically susceptible and develops like a small-bowel enteropathy with gastrointestinal and other symptoms. Coeliac disease diagnosis is based on the combination of clinical symptoms, positive serologic test and specific histopathological findings. Clinical picture is various and gastrointestinal symptoms may become from severe to asymptomatic which could be the reason of the late diagnosis. Coeliac disease could be suspected in children with recurrent iron-deficiency anemia, physical disabilities and delayed sexual development, if there is skin rashes by herpetiform dermatitis type and bones fracture in medical history. Those who have these associated conditions should be screened for gluten enteropathy with further diagnostic examination to ensure early detection. Long term gluten free dieting leads to a reducing inflammation in small intestine and relieves the symptoms. However in practice only a small number of patients are diagnosed early during the first exacerbation of disease. Prompt diagnostics allows to determine the right tactic of treatment, evaluate its effectiveness and disease prognosis. In this article late diagnosed coeliac disease case is presented.

Keywords: coeliac disease, late diagnosis, treatment, case study, gluten enteropathy

Глютеносодержащая энтеропатия считается системным заболеванием, характеризующимся вариативной комбинацией связанных с глютеном признаков/симптомов и специфических для заболевания антител [1]. Прием глютена генетически предрасположенными лицами с аллелями HLA типа II DQ2/DQ8 может вызвать Т-клеточно-опосредованный иммунный ответ против тканевой трансглутаминазы, это в свою очередь приводит к повреждению слизистой оболочки и в конечном счете – к атрофии кишечных ворсинок [2]. Генетический фон (гены позитивности HLA-DQ2/DQ8 и гены, не относящиеся к HLA) является обязательным детерминантом развития

заболевания, которое развивается с участием факторов окружающей среды (например, вирусных инфекций и дисбиоза микробиоты кишечника) [3].

Целиакия может возникнуть в любом возрасте и в различных клинических проявлениях. Ее распространенность в общей популяции составляет примерно 1% при преобладании среди заболевших женщин [3]. Показатели распространенности в половом соотношении различаются во многих проспективных исследованиях – цифры варьируют от 1:3 до 1,5:1. В настоящий момент известно, что целиакия поражает все возрастные группы, включая пожилых людей; более 70% впервые диагностированных

случаев отмечается среди людей старше 20 лет [4]. Клинически тяжелые проявления могут возникнуть в послеродовом периоде, особенно в первые 6 недель после родов, у 15–20% женщин с целиакией [5].

Недавнее повышение количества пациентов, у которых была диагностирована целиакия, коррелирует с большей распространенностью и разнообразия клинических проявлений этого заболевания [6]. В последние десятилетия распространенность классической картины целиакии снизилась, в то время как распространенность неклассической картины возросла. Классические варианты проявлялись с наличием мальабсорбции, в которой преобладали диарея, стеаторея, потеря веса или задержка развития. Около 50% пациентов с целиакией имеют внекишечные или нетипичные симптомы, такие как анемия, остеопороз, герпетиформный дерматит, неврологические проблемы и гипоплазия зубной эмали [7]. Среди разнообразных клинических проявлений также отмечают неопределенные абдоминальные симптомы (боль в животе, метеоризм), рефлюкс-эзофагит, эозинофильный эзофагит, нейропатию, атаксию, депрессию, низкий рост, остеопению и остеопороз, необъяснимый рост трансaminaз печени, неблагоприятные исходы беременности и даже лимфомы [5]. У детей внекишечные проявления включают низкий рост, анемию, замедленное половое созревание, гипоплазию зубной эмали, снижение плотности костей, язвы в полости рта, заболевания печени и желчевыводящих путей и герпетиформный дерматит. Плохой рост и анемия, как правило, являются наиболее распространенными, и существует корреляция с более серьезным гистологическим повреждением при постановке диагноза по сравнению с детьми с желудочно-кишечными проявлениями или выявленными при скрининге случаями [8]. Среди субклинических дефицитных состояний, обусловленных глютеновой энтеропатией, преобладает сочетанная мальабсорбция железа и фолиевой кислоты.

Позднее менархе как одно из проявлений нарушения полового развития является еще одним внекишечным проявлением. В ходе ряда исследований установлено, что средний возраст пациенток в период менархе был выше контрольной группы (13,6 года по сравнению с 12,7 года) [9].

Эксперты Европейского общества по изучению целиакии (ESsCD) в последних рекомендациях (2019) определили круг заболеваний и состояний, являющихся показаниями для обследования на глютеновую энтеропатию:

- симптомы, признаки или лабораторные данные, свидетельствующие о мальабсорбции;
- отсутствие симптомов у членов семьи первой степени родства пациента с целиакией (HLA-типирование может быть предложено в качестве теста первой линии);
- необъяснимое повышение уровня аминотрансфераз;
- остеопения/остеопороз;
- микроскопический колит;
- необъяснимая атаксия или периферическая нейропатия и др. [5].

В начале 2020 г. эксперты Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) [10] рекомендовали обследование детей и подростков на целиакию при следующих проблемах:

- гастроинтестинальные: хроническая или интермиттирующая диарея, хронические запоры, не отвечающие на стандартную терапию, хронические боли в животе, увеличенный живот, периодические тошнота и рвота;

- экстраинтестинальные: снижение массы тела, отставание физического развития, задержка полового развития, аменорея, раздражительность, утомляемость, нейропатии, артриты/артралгии, хроническая железодефицитная анемия, снижение минерализации костей (остеопения/остеопороз), повторные переломы, повторные афтозные стоматиты, герпетиформный дерматит, дефекты зубной эмали, изменения в печеночных пробах;

- специфические состояния: дети первой линии родства пациентов с целиакией, аутоиммунные состояния (сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный гепатит), синдром Дауна, синдром Тернера, синдром Вильямса–Бойрена, дефицит IgA.

Среди перечисленных состояний наиболее часто встречаются диарея, увеличенный в объеме живот, снижение веса и отставание ребенка в физическом развитии [10].

Многие факторы в анамнезе, такие как количество и сроки введения глютена в младенчестве, а также грудное вскармливание, влияют на течение заболевания [6]. В настоящее время нет доказательств того, чтобы рекомендовать избегать раннего (в возрасте 4 месяцев) или позднего (в течение или после 6 или даже 12 месяцев) введения глютена у детей с риском развития целиакии. Потеря толерантности к глютену может произойти в любой момент жизни как следствие других триггеров, кроме глютена, таких как желудочно-кишечные инфекции, лекарства (антибиотики, альфа-интерферон), нарушение микрофлоры кишечника [5, 8].

В ряде работ в качестве триггеров отмечают аденовирус типа 12, вирус гепатита С, *Campylobacter jejuni*, кишечную лямблию, ротавирус и энтеровирусную инфекцию [7].

Диагноз целиакии основывается на сочетании клиники, позитивных результатов серологических исследований и характерной гистологической картины при биопсии двенадцатиперстной кишки на глютеносодержащей диете [5]. У детей и подростков с клиникой, предполагающей целиакию, диагноз целиакии может быть выставлен без биопсии при условии высокого уровня антител к тканевой трансглутаминазе (более 10 раз от верхней границы нормы), наличии положительных антител к эндомизию (IgA-EMA) и наличии HLA-DQ2/8 гаплотипа. Диагноз подтверждается снижением антител и клиническим ответом на безглютеновую диету [10].

Тест на антитела к тканевой трансглутаминазе (anti-TG2) является наиболее чувствительным тестом, тогда как тест на антитела к эндомизию IgA – наиболее специфическим тестом. Определение anti-TG2 рекомендуется в качестве первого шага. Тест IgA-EMA может использоваться в качестве подтверждающего или в случае низкого титра anti-TG2 [5].

Тщательный гистологический анализ биоптатов двенадцатиперстной кишки, подсчет лимфоцитов на HPF и морфометрия важны как для диагностики, так и для дифференциальной диагностики [11]. Для достижения максимальной диагностической точности необходимо провести не менее 5 биопсий слизистой двенадцатиперстной кишки, т.е. минимум 4 биопсии из дуоденум и одна – из луковицы. При этом все образцы луковицы двенадцатиперстной кишки маркируются и представляются отдельно [12].

Дополнительное проведение лабораторно-инструментальных исследований с тщательным сбором анамнеза, включая ретроспективный анализ медицинской документации, может помочь в верификации диагноза и дифференциальной диагностике. Как правило, целиакия – это доброкачественное заболевание с хорошим прогнозом при соблюдении аглютеновой диеты. Сохранение или рецидив симптомов, несмотря на продолжающееся лечение, требуют пересмотра первоначального диагноза, оценки аглютеновой диеты и поиска сопутствующих расстройств или осложнений [13]. При рефрактерном заболевании могут развиваться осложнения, требующие дополнительного обследования с использованием более совершенных рентгенологических и эндоскопических методов [14].

Своевременная диагностика и назначение соответствующего лечения позволяют

добиться регресса клинических проявлений энтеропатии с восстановлением нормальной структуры слизистой оболочки тонкой кишки, предотвращают развитие тяжелых осложнений. В данной статье нами предложена история болезни пациентки с поздней диагностикой целиакии за счет упущения внекишечных проявлений в детстве, таких как замедление роста, хроническая анемия, задержка пубертатного развития.

Пациентка 27 лет в декабре 2019 г. госпитализирована в терапевтическое отделение городской больницы с жалобами на боли в эпигастрии, вздутие живота, снижение массы тела на 15–16 кг за последние 6 месяцев, плотные отеки на нижних конечностях, сухость во рту, выраженную слабость, головокружение, сухость кожи.

Анамнез заболевания: считает себя больной в течение последних 9 месяцев, когда впервые появились отеки на ногах, сыпчатая сыпь, снижение аппетита, субфебрильная температура (преимущественно в вечернее время суток), головокружение. С перечисленными жалобами в мае 2019 г. обратилась к терапевту в г. Шымкенте. Диагностирована железодефицитная анемия тяжелой степени (Hb 48 г/л). Проведен курс ферротерапии (феркайл) с положительным эффектом (уровень Hb 98 г/л).

Повторное ухудшение состояния произошло в начале июля 2019 г. в виде не купирующегося в течение 4 часов носового кровотечения с развитием быстро нарастающей слабости, с появлением тошноты и рвоты. Экстренно госпитализирована в стационар г. Караганды с диагнозом: «Двусторонняя пневмония, внебольничная, тяжелой степени, дыхательная недостаточность 2 ст. Сепсис. Септический шок. ДВС-синдром, фаза гипокоагуляции. Коагулопатия потребления. Тромбоцитопения потребления. Хронический нефрит, латентное течение в стадии обострения». Проведено антибактериальное, симптоматическое лечение, выписана с положительной динамикой. Рекомендованы дообследование и наблюдение по месту жительства.

В ходе амбулаторного обследования осенью 2019 г. получены позитивные результаты серологических тестов: антитела к тканевой трансглутаминазе IgA – 200 Ед/мл, антитела к дезамидированным пептидам глиадина – 100 Ед/мл, антитела к глиадину IgA – 90 Ед/мл. На ФГДС (с биопсией) – эндоскопическая картина поверхностного гастрита, целиакии. Гистологическое заключение: «Морфологическая картина соответствует целиакии, стадия Marsh 3b». Пациентке установлен диагноз «Целиакия. Синдром избыточного бактериального ро-

ста. Хронический панкреатит с нарушением внешнесекреторной функции. Диморфная анемия (ЖДА, фолиеводефицитная анемия)». Даны рекомендации: соблюдение аглютенной диеты, ферментные препараты, коррекция дисбиоза кишечника и диморфной анемии (пероральные препараты железа и фолиевой кислоты). Со слов больной, все рекомендации выполняла. В связи с ухудшением состояния в декабре 2019 г. обратилась за медицинской помощью по месту жительства. С целью коррекции терапии и купирования осложнений пациентка госпитализирована в терапевтическое отделение стационара.

Анамнез жизни: Со слов пациентки, анемия легкой степени с детских лет, периодически получала лечение пероральными препаратами железа. Менструации с 16 лет. С детства отмечала склонность к запорам, периодически жидкий или кашицеобразный стул до 2–3 раз в день. Наследственность не отягощена. Аллергологический анамнез отрицательный. Вредные привычки отрицает. Жилищно-бытовые условия удовлетворительные. Питание – согласно аглютенной диете (со слов пациентки). Стоит на диспансерном учете у офтальмолога с диагнозом: «Миопия средней степени, осложненная. Периферическая витреохориоретинальная дегенерация», у гематолога с диагнозом: «Диморфная анемия (ЖДА средней степени + фолиеводефицитная анемия тяжелой степени)».

При объективном осмотре обращает на себя внимание несоответствие внешнего вида пациентки паспортному возрасту. Телосложение астеническое, пониженного питания. Имеется дефицит веса: ИМТ – 14,42 кг/м². При росте 158 см вес пациентки составил 36 кг. Кожные покровы бледной окраски, чистые, выраженная сухость, шелушение. Видимые слизистые бледной окраски, чистые, влажные. АД 90/60 мм рт. ст. ЧСС 60 уд/мин. Границы сердца перкуторно – в пределах нормы. Аускультативно – тоны сердца приглушены, ритм правильный, систолический шум на верхушке. Язык суховат, густо обложен белым налетом. Живот умеренно вздут, урчание по ходу кишечника, пальпация чувствительная в области левого подреберья, подвздошной области с обеих сторон. Печень, селезенка не увеличены. Кашицеобразный стул до 2–3 раз в сутки, без примесей, обычного цвета. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочиспускание свободное, безболезненное. Периферические отеки нижних конечностей до бедер. Со стороны других органов и систем при объективном осмотре патологии не выявлено.

Результаты лабораторных исследований: в общем анализе крови – гипохромная анемия средней степени, умеренная тромбоцитопения, в биохимическом анализе крови: гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, гипонатриемия, гипокалиемия, гипохолестеринемия, протромбиновое время 14,3 сек (норма 9,1–12,1 сек). Копрология: стеаторея (нейтральный жир +++), жирные кислоты (+), креаторея, амилорея, лейкоциты 0–4 в п/зр. На ЭКГ – нарушение процессов реполяризации. Проведен полный ретроспективный анализ предоставленных пациенткой медицинских документов. Необходимые исследования для верификации диагноза пациентке были проведены амбулаторно и представлены нами в анамнезе заболевания.

Диагноз «Целиакия с преобладанием внекишечных проявлений, резистентный тип, тяжелой степени (морфологическая стадия Marsh 3b). Хронический панкреатит с нарушением внешнесекреторной функции. Анемия вторичного генеза средней степени тяжести». На фоне аглютенной диеты и проводимой терапии (внутривенное введение раствора альбумина, ГКС-терапия, коррекция водно-электролитного баланса, заместительная ферментная терапия, коррекция микрофлоры кишечника) отмечена положительная динамика в виде улучшения самочувствия, регресса отеочного синдрома и нормализации лабораторных показателей.

Заключение

Особенностью данного клинического случая является недооценка у пациентки в детстве желудочно-кишечных симптомов в виде мальабсорбции, также не проанализирован хронический дефицит железа при отсутствии явных причин. Согласно литературным данным большая роль принадлежит своевременному выявлению мальабсорбции различной выраженности, ее клинических проявлений и осложнений с целью исключения глютеновой энтеропатии. По поводу железодефицитной анемии пациентке неоднократно назначались пероральные препараты железа без учета усвоения данной лекарственной формы. У пациентки в анамнезе имелись и другие важные признаки: задержка полового развития (позднее менархе – с 16 лет) и физического развития. Во многих случаях эти состояния могут не быть патогенетически связаны с целиакией, но увеличение распространенности заболевания в наши дни вынуждает к проведению серологического обследования таких пациентов для своевременной диагностики целиакии и предупреждения осложнений, которые имелись у больной в виде геморрагического, анемического, отеочного синдрома.

мов и вторичного иммунодефицита с развитием осложненной пневмонии в анамнезе.

Несмотря на трудности диагностики и лечения целиакии, в большинстве случаев при пожизненном соблюдении аглютенной диеты вполне возможно достижение высокого качества жизни больных. Для этого также имеют большое значение самообразование и самоорганизация пациента, понимание и поддержка близких людей.

Целью демонстрации данного клинического примера является привлечение внимания врачей общей практики к ранней диагностике целиакии. Особое внимание следует уделить атипичному и бессимптомному течению целиакии. У детей с рецидивирующей железодефицитной анемией без явных причин, с прогрессирующим дефицитом массы тела при адекватном питании, с замедлением роста и задержкой пубертатного периода, наличием в анамнезе переломов при неадекватной травме (остеопении/остеопороза), кожных высыпаний по типу герпетиформного дерматита нужно заподозрить наличие глютенной энтеропатии и своевременно начать диагностические мероприятия.

Список литературы

1. Katri Lindfors, Carolina Ciacci, Kalle Kurppa, Knut E.A. Lundin, Govind K. Makharia, M. Luisa Mearin, Joseph A. Murray, Elena F. Verdu, Katri Kaukinen. Coeliac Disease. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2019. V. 5(1). P. 3. DOI: 10.1038/s41572-018-0054-z.
2. Luca Elli, Federica Branchi, Carolina Tomba, Danilo Villalta, Lorenzo Norsa, Francesca Ferretti, Leda Roncoroni, Maria Teresa Bardella. Diagnosis of Gluten Related Disorders: Celiac Disease, Wheat Allergy and Non-Celiac Gluten Sensitivity. *World J. Gastroenterol*. 2015. V. 21(23). P. 7110–7119. DOI: 10.3748/wjg.v21.i23.7110.
3. Caio G., Volta U., Sapone A., Leffler D.A., De Giorgio R., Catassi C., Fasano A. Coeliac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*. 2019. V. 17(1). P. 142. DOI: 10.1186/s12916-019-1380-z.
4. Tortora R., Zingone F., Rispo A., Bucci C., Capone P., Imperatore N., et al. Coeliac disease in the elderly in a tertiary centre. *Scand. J. Gastroenterol* 2016. V. 51(10). P. 1179–1183.
5. Abdulbaqi Al-Toma, Umberto Volta, Renata Auricchio, Gemma Castillejo, David S. Sanders, Christophe Cellier, Chris J. Mulder, Knut E. A. Lundin. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterology J*. 2019. V. 7(5). P. 583–613. DOI: 10.1177/2050640619844125.
6. Julio C. Bai, Carolina Ciacci, Gino Roberto Corazza, Michael Fried, Carolina Olano, Mohammad Rostami-Nejad, Andrea González, Peter Green et al. Глобальные практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации. Целиакия. *World Gastroenterology Organisation*, 2016. 38 с.
7. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J. Gastroenterol*. 2012. V. 18(42). P. 6036–6059.
8. Jason A. Tye-Din, Heather J. Galipeau, Daniel Agardh. Celiac Disease: A Review of Current Concepts in Pathogenesis, Prevention, and Novel Therapies. *Front Pediatr*. 2018. V. 6. P. 350.
9. Giovanni Casella, Guido Orfanotti, Loredana Giacomantonio, Camillo Di Bella, Valentina Crisafulli, Vincenzo Villanacci, Vittorio Baldini, and Gabrio Bassotti. Celiac disease and obstetrical-gynecological contribution. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2016. V. 9(4). P. 241–249.
10. Husby Steffen, Koletzko Sibylle, Korponay-Szabó Ilma, Kurppa Kalle, Mearin Maria Luisa, Ribes-Koninckx Carmen, Shamir Raanan, Troncone Riccardo, Auricchio Renata, Castillejo Gemma, Christensen Robin et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *Information Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*: 2020. V. 70. Is. 1. P. 141–156. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002497.
11. Steffen Husby, Joseph A. Murray, David A. Katzka. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease: Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology*. 2019. V. 156(4). P. 885–889.
12. Ciarán P. Kelly, Julio C. Bai, Edwin Liu, Daniel A. Leffler. Advances in Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2015. V. 148(6). P. 1175–1186.
13. Kowalski K., Mulak A., Jasińska M., Paradowski L. Diagnostic challenges in celiac disease. *Adv. Clin. Exp. Med*. 2017. V. 26(4). P. 729–737.
14. Shannahan S., Leffler D.A. Diagnosis and Updates in Celiac Disease. *Gastrointest Endosc. Clin. N. Am*. 2017. V. 27(1). P. 79–92.