УДК 616-053.2-34.-008.6

К ВОПРОСУ О ЗНАЧЕНИИ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ЗЛАКОВЫХ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА С ДИАРЕЕЙ

[1]Латышев Д.Ю., [1]Лобанов Ю.Ф., [2]Данилов А.Н., [2]Данилов Д.А., [2]Печкина К.Г.

[1]ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул;
[2]КГБУЗ «Детская городская больница № 1», Барнаул, e-mail: latyshevdu@list.ru

Проведен анализ распространенности серологических маркеров целиакии у 56 детей в возрасте от 6 до 16 лет с диагнозом: Синдром раздраженного кишечника с диареей, сопоставленный с результатами морфометрического исследования. У 28,5 % детей с синдромом раздраженного кишечника были выявлены серологические маркеры целиакии, преимущественно антитела к глиадину класса G, при этом уровень повышения был невысокий и составлял около четырех норм, антитела к тканевой трансглутаминазе выявлены только у 6,6 %. Повышение уровня антител было выявлено у 38,5 % мальчиков (от числа обследованных мужского пола) и 23,5 % девочек, но статистически различия недостоверны (p = 0,548). По данным морфологического исследования признаков гиперрегенераторной атрофии не выявлено, что может свидетельствовать об участии в развитии синдрома раздраженного кишечника с диареей отличных от иммунных механизмов непереносимости глютена.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника с диареей, целиакия, дети

THE QUESTION OF THE MEANING OF CEREAL INTOLERANCE IN CHILDREN WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME WITH DIARRHEA

[1]Latyshev D.Y., [1]Lobanov Y.F., [2]Danilov A.N., [2]Danilov D.A., [2]Pechkina K.G.

[1]GBOU VPO «Altay state medical university of the Ministry of Public Health and Social Development of Russia»;
[2]КГБУЗ «Children's city hospital № 1», Barnaul, e-mail: latyshevdu@list.ru

The analysis of the prevalence of serological markers of celiac disease in 56 children aged 6 to 16 years with a diagnosis of irritable bowel syndrome with diarrhea that is associated with the results of the morphometric study. In 28,5 % of children with irritable bowel syndrome have been identified serological markers of celiac disease, mainly antibodies to gliadin class G, and this level of increase was low, and was about four standards, antibodies to tissue transglutaminase revealed only 6,6 %. Increasing the level of antibodies were detected in 38,5 % of the boys (the number of surveyed male), and 23,5 % of girls, but statistically not significant differences (p = 0,548). According to the morphological study of signs of mucosal atrophy haven't been identified, which may indicate involvement in the development of irritable bowel syndrome with diarrhea than the immune mechanisms of gluten intolerance.

Keywords: irritable bowel syndrome with diarrhea, celiac disease, children

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – функциональное заболевание кишечника, при котором абдоминальная боль или дискомфорт в животе ассоциируются с дефекацией или изменениями поведения кишечника и особенностями расстройства дефекации.

СРК чаще рассматривают как психо-соматическое заболевание, при котором нарушения взаимодействия в системе мозг – кишечник, реализуемые через нарушения функционирования вегетативной нервной системы, приводят к развитию клинической симптоматики. Однако в последнее время в патогенезе СРК, помимо психо-соматических нарушений, большое значение передается таким факторам, как развитие особого типа воспаления, ассоциированного с повышением количества тучных клеток. Кроме того, в патогенезе СРК важную роль могут играть некоторые ферментопатии, такие как непереносимость фруктозы или лактозы. В последнее время появляется все больше данных о наличии перекрестных взаимоотношений между синдромом раздраженного кишечника и различными видами непереносимости злаковых.

Так, L. Rodrigo и соавторы (2013) показали, что среди 104 взрослых пациентов с СРК 6,7 % имели высокий уровень антител к тканевой трансглутаминазе, были позитивными HLA-DQ2/HLA-DQ8 и по результатам биопсии во всех случаях были выявлены признаки атрофии, характерной для целиакии; безглютеновая диета во всех случаях также дала позитивные результаты [7].

Cash B.D. и соавторы (2011) провели сравнительное исследование 492 пациентов с симптомами СРК без запоров (nonconstipated irritable bowel syndrome – NC-IBS) и 458 бессимптомных лиц. Из пациентов с NC-IBS 7,3 % имели положительные серологические маркеры целиакии по сравнению с 4,8 % в контрольной группе (p = 0,25). При этом в группе

NC-IBS у 6,51% пациентов определялись антитела к глиадину, 1,22% к трансглутаминазе и 0,61% антитела к эндомизию. После проведенного морфологического исследования диагноз целиакии был подтвержден у 0,41% пациентов в группе NC-IBS и у 0,44% в контрольной группе ($p > 0,99$) [8]. К подобным результатам пришли Mehdi Z. и соавторы (2012) при изучении уровня тканевой трансглутаминазы IgA (ТТГ IgA) у 107 пациентов с целиакией по сравнению с группой контроля, при этом средний уровень антител составил 0,837 ед./мл у больных с СРК и 0,933 ед./мл в контрольной группе, без достоверных различий [6].

В целом в последние годы взаимоотношения между синдромом раздраженного кишечника и непереносимостью злаковых рассматриваются значительно шире, чем только между целиакией и синдромом раздраженного кишечника.

Предположено, что помимо целиакии, еще два состояния, отражающие разные аспекты этой непереносимости злаковых, могут вызывать подобную симптоматику. Это аллергия на пшеницу и так называемая – Non Celiac Gluten sensitivity (NCGS), которая определяется как состояние, при котором симптомы пациента вызваны воздействием глютена при отсутствии антител, высокоспецифичных для целиакии (антитела к тканевой транглутаминазе и антиэндомизийные антитела), также отсутствие классической для целиакии атрофии ворсинок при наличии первого поколения антител к глиадину (AGA) [5]. Данные некоторых исследований позволяют оценить распространенность данного состояния среди больных с СРК. Если распространенность СРК в Северной Европе среди взрослого населения составляет 16–25%, то среди взрослых с СРК частота NCGS составила 28% [3]. В большом исследовании, проведенном Carroccio и соавт., 276 из 920 (30%) пациентов с СРК-подобными симптомами, в соответствии с критериями Рим II, страдали от NCGS или множественной пищевой аллергии, в том числе, аллергии к злаковым [4].

При этом данных как о распространенности СРК среди детского населения, так и состояний, связанных с непереносимостью глютена среди детей с СРК, в доступной литературе недостаточно.

Цель исследования – установить распространенность серологических маркеров целиакии у детей с синдромом раздраженного кишечника с диареей и сопоставить с результатами морфометрического исследования.

Материалы и методы исследования

В исследование вошли 56 детей с диагнозом синдром раздраженного кишечника с диареей в возрасте от 6 до 16 лет, средний возраст составил 11,1 ± 2,3 года. Девочек было – 17, а мальчиков – 39. Диагноз устанавливался на основании Римских третьих критериев. При этом всем детям проведено стационарное обследование с проведением фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС), ректороманоскопии (РРС), биохимического анализа крови и серии копрограмм с целью исключения значимой органической патологии. У всех больных исследован уровень антител к глиадину (иммуноглобулины классов A и G) и тканевой трансглутаминазе (иммуноглобулины классов A и G). В дальнейшем у 9 пациентов из группы с положительными иммунологическими маркерами целиакии проведено морфологическое исследование биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки.

Статистическая обработка проведена при помощи программы «BIOSTAT» версии 4.03 для Windows. При оценке статистической достоверности полученных результатов проводился критерий χ^2, значения $p < 0,05$ расценивались как значимые. У всех пациентов, принимавших участие в исследовании, получено добровольное информированное согласие.

Результаты исследования и их обсуждение

При проведении серологического исследования антитела хотя бы одного типа (к глиадину или тканевой трансглутаминазе) выявлены у 16 пациентов, что составляет 28,5% от числа обследованных. При этом у подавляющего числа пациентов определялись положительные антитела к глиадину – у 15 детей, что составило 26,7% от числа обследованных, и 93,7% от числа серологически положительных пациентов. При этом наиболее специфичные для целиакии антитела к тканевой трансглутаминазе выявлены только у 1 ребенка (1,8% от общего числа пациентов или 6,3% от числа серологически положительных пациентов).

В свою очередь, антитела к глиадину могут относиться к подклассам A и G, при этом первые обладают большей чувствительностью и специфичностью для целиакии. Среди 15 детей с положительными антителами к глиадину у 13 – 86,6% от всех детей с положительными антителами к глиадину – выявлены антитела к глиадину класса G, и только у 4 – 26,6% от всех детей с положительными антителами к глиадину – к глиадину класса A. Соответственно у 3 (20,0%) пациентов одновременно отмечался повышенный уровень антител к глиадину A и G. Средние уровни повышения антител как к глиадину A, так и G были невысоки и составили для глиадина G 44,8 ± 27,3 ед./мл (нормативное значение до 12,5 ед./мл), и практически в два раза меньше для глиадина A – 19,8 ± 8,7 ед./мл (нормативное значение до 12,5 ед./мл).

Повышенный уровень антител к трансглутаминазе отмечен только в одном случае (6,65 % от числа серологически положительных пациентов), уровень повышения был небольшой и составил 13,7 ед./мл при норме до 10,0 ед./мл.

Что касается половых различий, то в целом повышение уровня антител выявлено у 14 мальчиков (38,5 % от числа обследованных мужского пола) и несколько реже – у 4 (23,5 % от числа обследованных женского пола) девочек, статистически различия недостоверны ($p = 0,548$)

Морфометрия, после получения дополнительного согласия родителей пациентов, проведена у 9 детей. В целом при проведении морфометрии классических признаков гиперрегенераторной атрофии не выявлено ни в одном из случаев. Среднее значение высоты ворсинок составило – 445,7 ± 40,7 мкм, среднее значение глубины крипт – 149,8 ± 11,6 мкм, соотношение ворсинка/крипта в среднем составило – 2,9 ± 0,2. В 6 случаях (66,6 %) выявлено незначительное снижение высоты ворсинок от 467,0 мкм до 387,3 мкм, среди этих пациентов среднее значение этого показателя составило 430,7 ± 34,7 мкм. Ни в одном из шести случаев увеличения глубины крипт не выявлено, среднее значение составило 149,0 ± 11,9 мкм. Нарушения соотношения ворсинка крипта также не отмечено ни в одном из случаев, среднее значение составило 2,89 ± 0,25. Значительного повышения уровня межэпителиальной лимфоцитарной инфильтрации (МЭЛ) или других ультраструктурных изменений, характерных для целиакии, не выявлено также ни в одном из случаев.

В целом, по заключению морфолога, во всех случаях гистологическая картина соответствовала хроническому дуодениту, в трех случаях – слабо выраженному, а в шести случаях умеренно или высоко выраженному.

В группу вошли 56 детей разного возраста с синдромом раздраженного кишечника с диареей. Следует отметить, что все дети прошли углубленное стационарное обследование, включавшее эндоскопическое исследование верхних и нижних отделов пищеварительного тракта, исследование воспалительных маркеров, исключение паразитарных инвазий, патологии гепатобилиарной зоны и поджелудочной железы. Ранее установлено, что если группа формируется только по результатам анкетирования на наличие признаков СРК, то около 10 % пациентов этой группы потенциально могут иметь органическую патологию. К недостаткам исследования можно отнести то, что не изучался уровень общего иммуноглобулина Е и аллергоспецифических иммуноглобулинов, что не позволяет различать гиперчувствительность к глютену и аллергию к злаковым.

В исследовании установлено, что у 28,5 % детей с клиническими признаками синдрома раздраженного кишечника с диареей определяются положительные серологические маркеры целиакии. Это согласуется с данными исследования Carroccio, выполненного на взрослых, в котором 30 % пациентов с СРК-подобными симптомами, в соответствии с критериями Рим II, страдали от NCGS или множественной пищевой аллергии, в том числе аллергии к злаковым.

Как и в ранее проводимых исследованиях, у наших пациентов преимущественно определялись антитела к глиадину, причем класса G. Согласно современным представлениям, данные изменения более характерны для гиперчувствительности к злаковым (NCGS).

Морфометрическое исследование проведено у 9 пациентов из числа с положительными серологическими маркерами. Классических признаков целиакии не выявлено ни в одном из случаев. В ранее приведенном исследовании L. Rodrigo около 7 % взрослых пациентов с СРК после проведения обследования был установлен диагноз – целиакия. В нашем исследовании ни одного ребенка с целиакией выявлено не было. Однако следует подчеркнуть, что в 6 (66,5 %) случаев биопсий высота ворсинок была снижена менее 500 мкм (и у этих пациентов в среднем составила 430,7 ± 34,7 мкм), другими морфологическими изменениями, характерными для целиакии, это снижение не сопровождалось. При этом, например, Лысиков Ю.А. (2006) подчеркивает, что для целиакии характерно более значительное снижение высоты ворсинок менее 200 мкм [2]. Другие авторы приводят подобные цифры [1]. Среди наших пациентов максимальным было снижение значительно меньшее – до 380 мкм. Таким образом, полученные данные указывают, что для детей с клиническими признаками синдрома раздраженного кишечника с диареей наиболее вероятен вариант непереносимости злаковых по типу NCGS.

Выводы

1. У 28,5 % детей с синдромом раздраженного кишечника выявляют серологические маркеры целиакии, преимущественно антитела к глиадину класса G, при этом уровень повышения невысокий и составляет около четырех норм, антитела к тканевой трансглутаминазе выявляются только у 6,6 %.

2. При морфологическом исследовании признаков гиперрегенераторной атрофии, характерной для целиакии, не выявляется, что может свидетельствовать об участии в развитии СРК с диареей отличных от иммунных механизмов непереносимости глютена.

Список литературы

1. Абдужабарова З.М.. Морфологические исследования тонкой кишки при целиакии у детей узбекской популяции // Материалы XI конгр. дет. гастроэнтерологов России – М., 2007. – С. 409–411.

2. Лысиков Ю.А. Достоверность эндоскопической диагностики. Сообщение 2. Заболевания тонкой кишки / Ю.А. Лысиков, Т.А. Малицына, Е.А. Рославцева и др. // Вопросы детской диетологии. – 2006. – Т. 4, № 5. – С. 17–21.

3. Biesiekierski J.R. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: A double-blind randomized placebo-controlled trial / Newnham E.D., Irving P.M., Barrett J.S., Haines M., Doecke J.D., Shepherd S.J., Muir J.G., Gibson P.R. // Am.J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 106. – P. 508–514. – doi: 10.1038.

4. Carroccio A. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: Exploring a new clinical entity / Mansueto P., Iacono G., Soresi M., D'Alcamo A., Cavataio F., Brusca I., Florena A.M., Ambrosiano G., Seidita A., et al. // Am.J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 107. – P. 1898–1906.

5. Carlo Catassi, Julio C. Bai, and Alessio Fasano Gluten Sensitivity: The New Frontier of Gluten Related Disorders // Nutrients. – 2013. – № 5(10). – doi: 10.3390.

6. Celiac disease: Serologic prevalence in patients with irritable bowel syndrome / Mehdi Z, Sakineh E, Mohammad F, Mansour R, Alireza A // J Res Med Sci. – 2012. – № 17, (9). – P. 39–42.

7. Remarkable prevalence of coeliac disease in patients with irritable bowel syndrome plus fibromyalgia in comparison with those with isolated irritable to Gastroenterology // Arthritis Res Ther. – 2013. – № 15(6).

8. The prevalence of celiac disease among patients with nonconstipated irritable bowel syndrome is similar to controls / Cash B.D., Rubenstein J.H., Young P.E., Gentry A., Nojkov B., Lee D., Andrews A.H., Dobhan R. // Epub. – 2011. – j.gastro.2011.06.084.

References

1. Abduzhabarova Z.M.. Morfologicheskie issledovanija tonkoj kishki pri celiakii u detej uzbekskoj populjacii // Materialy XI kongr. det. gastrojenterologov Rossii M., 2007. pp. 409–411.

2. Lysikov Ju.A. Dostovernost' jendoskopicheskoj diagnostiki. Soobshhenie 2. Zabolevanija tonkoj kishki / Ju.A. Lysikov, T.A. Malicyna, E.A. Roslavceva i dr. // Voprosy detskoj dietologii. 2006. T. 4, no. 5. pp. 17–21.

3. Biesiekierski J.R. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: A double-blind randomized placebo-controlled trial / Newnham E.D., Irving P.M., Barrett J.S., Haines M., Doecke J.D., Shepherd S.J., Muir J.G., Gibson P.R. // Am.J. Gastroenterol. 2011. Vol. 106. P. 508–514. doi: 10.1038.

4. Carroccio A. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: Exploring a new clinical entity / Mansueto P., Iacono G., Soresi M., D'Alcamo A., Cavataio F., Brusca I., Florena A.M., Ambrosiano G., Seidita A., et al. // Am.J. Gastroenterol. 2012. Vol. 107. pp. 1898–1906.

5. Carlo Catassi, Julio C. Bai, and Alessio Fasano Gluten Sensitivity: The New Frontier of Gluten Related Disorders // Nutrients. 2013. no. 5(10). doi: 10.3390.

6. Celiac disease: Serologic prevalence in patients with irritable bowel syndrome / Mehdi Z, Sakineh E, Mohammad F, Mansour R, Alireza A // J Res Med Sci. 2012. no. 17, (9). pp. 39–42.

7. Remarkable prevalence of coeliac disease in patients with irritable bowel syndrome plus fibromyalgia in comparison with those with isolated irritable to Gastroenterology // Arthritis Res Ther. 2013. no. 15(6).

8. The prevalence of celiac disease among patients with nonconstipated irritable bowel syndrome is similar to controls / Cash B.D., Rubenstein J.H., Young P.E., Gentry A., Nojkov B., Lee D., Andrews A.H., Dobhan R. // Epub. 2011. j.gastro. 2011.06.084.

Рецензенты:

Скударнов Е.В., д.м.н., профессор кафедры педиатрии № 1 с курсом детских инфекций, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул;

Буевич Е.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней имени профессора З.С. Баркагана, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул.

Работа поступила в редакцию 25.09.2014.