

УДК 616.5:616.97

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ ПРИ ЦЕЛИАКИИ И АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ЭНТЕРОПАТИИ

Е.В. СВЕЧНИКОВА

Новосибирский государственный
медицинский университет
Министерства здравоохранения РФ;
ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления
делами Президента РФ

В статье проведен ретроспективный анализ историй болезней 377 пациентов в возрасте от 2-х месяцев до 10 лет. Все дети разделены на группы: 1-я группа, целиакия – 222 ребенка; 2-я целиакия и АД – 24 ребенка; 3-я аллергическая энтеропатия – 42; 4-я аллергическая энтеропатия и АД – 89 детей. Выполнен анализ частоты встречаемости отдельных симптомов и уровня Ig G к пищевым аллергенам.

Атопический дерматит может быть ранним маркером целиакии и особенно аллергической энтеропатии, поэтому эти заболевания целесообразно включать в круг дифференциальной диагностики при совпадении дебюта АД с введением в детский рацион продуктов с глютенем.

Ключевые слова: атопический дерматит, целиакия, аллергическая энтеропатия.

Представления об этиологии атопического дерматита до недавнего времени ограничивались перечнем аллергенов: бытовые, эпидермальные, пыльцевые, грибковые, пищевые и другие аллергены. Кроме того, у детей раннего возраста к факторам риска относят плохую переносимость пищевых продуктов и расстройств системы пищеварения, а у взрослых – дисбактериоз, паразитарные инвазии, хроническая инфекция, нарушения психики [1]. В известном руководстве по дерматологии выделяют три основных вида дефектов при АД: 1) дефекты барьерной функции эпидермиса, 2) дефекты врожденного иммунитета, 3) дефекты иммунной регуляции [5]. В он-лайн каталоге генов и генетических заболеваний человека OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) при поиске по ключевым словам «atopic dermatitis» находится 95 рефератов, «dermatitis» – 191 реферат [10]. Таким образом, как фенотип АД представляется очень гетерогенным с

ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN WITH CELIAC DISEASE AND ALLERGIC ENTEROPATHY

E.V. SVESCHNIKOVA

The article gives a retrospective analysis of case histories of 377 patients aged from 2 months to 10 years. All the children are divided into groups: Group 1, celiac disease – 222 child; 2nd celiac disease and blood pressure – 24 children; 3rd allergic enteropathy – 42; 4th allergic enteropathy, and BP – 89 children. The analysis of the incidence of individual symptoms and the level of Ig G to food allergens.

Atopic dermatitis may be an early marker of celiac disease, especially allergic enteropathy, so it is advisable to include these diseases in terms of the differential diagnosis of AD at the coincidence of the opening with an introduction to children's diet foods with gluten.

KEYWORDS: atopic dermatitis, celiac disease, allergic enteropathy.

позиции этиологии состоянием. Однако часто поиск этиологической причины ограничивается аллергопробами на стандартный круг аллергенов. Существует много разных и хороших методик, позволяющих определить аллерген. Первый метод – кожные пробы, когда на кожу предплечья наносят аллерген в определенной концентрации, но сделать такие пробы можно не всем и не всегда. Второй метод – анализ крови, где определяется наличие специфических антител (иммуноглобулинов) к тем или иным веществам. Существует несколько методов выявления специфических антител в крови. Иммуноферментный анализ это высоко надежный метод, который предоставляет выбор до 500 аллергенов, он широко представлен в лабораториях в виде аллергопанелей, которые содержат определенный набор аллергенов к пищевым аллергенам, к гипоаллергенным продуктам для подбора диеты, общие панели (общий результат по смеси аллергенов), а так-

же различные развёрнутые панели (ответ по каждому аллергену из панели). Но, как правило, ни одна из этих панелей не включает в себя определение иммунного ответа организма на глютен. Третий метод – цитотест на пищевую непереносимость продуктов питания. Он включает в себя проверку более 50 продуктов.

Если аллерген установить не удалось, то начинается стандартное лечение АД в соответствии со стадией и тяжестью кожного процесса. В части случаев такой подход оказывается неэффективным, поскольку не устранена причина и отсутствует воздействие на ключевые звенья патологического процесса.

Фенотип атопического дерматита (или сходные изменения кожи) встречается на фоне наследственных заболеваний обмена веществ (чаще у детей раннего возраста). АД при фенилкетонурии и гистидинемии описали почти полвека назад [17, 9]. Ещё в 70-е годы XX века описали ассоциацию АД с первичным кожным амилоидозом [16]. В последующем эта связь была неоднократно подтверждена [6, 12]. Примерно в то же время обнаружили ассоциацию целиакии с АД [8]. В более позднем эпидемиологическом исследовании, проведённом в Италии, было установлено, что примерно в двух третях случаев отсутствуют характерные симптомы целиакии. Массовый скрининг был проведён с помощью биохимического анализа на наличие антиглюадиновых антител, с последующей эндоскопической биопсией с гистологически подтверждённой атрофией ворсинок в 12-пёрстной кишке. Наиболее частыми жалобами были боли в животе, афтозный стоматит и атопический дерматит [13]. АД встречается у больных целиакией в 3 раза чаще, чем у здоровых [7]. Среди детей, больных АД, часто встречаются и другие виды мальабсорбции, так в Литве частота мальабсорбции лактозы достигает 41%, мальабсорбции глюкозы-галактозы 12% [14].

Глютен – это белок, который входит в состав многих злаков: пшеница, ячмень, овес, рожь. Составляющим компонентом глютена является глиадин, который и вызывает иммунную реакцию в организме, поражая клетки тонкой кишки. При наследственной предрасположенности непереносимость данного белка приводит к заболеванию – целиакия. Диагноз целиакия имеет множество синонимов: глютенная энтеропатия; синдром брюшной мальабсорбции; энтеропатическая чувствительность к глютену; энтеропатическая непереносимость глютена. Развивается независимо от пола, вследствие хронической иммунной реакции к определенному протеиновому комплексу, называемому глютенном. В результате этой реакции в тонкой кишке поражаются ворсинки, и развивается синдром мальабсорбции, то есть снижается всасываемость различных питательных веществ. По современным данным считается, что целиакия может развиваться в любом возрасте, иногда заболевание может дебютировать во взрослом или даже в пожилом возрасте. Хотя

около 90% врачей в России считают, что целиакия развивается только в младенческом возрасте. Для развития данного заболевания необходимы два фактора: генетическая предрасположенность, при сборе семейного анамнеза в 10% случаев данным заболеванием страдают родственники первой степени родства, то есть дети, родители, сибсы. Триггерным может быть любой внешний фактор: эмоциональный стресс, инфекция, физическая усталость, беременность, операция, резкое изменение массы тела (как её набор, так и снижение) и множество других причин. Трудностью для диагностики является и тот факт, что симптомы целиакии проявляющиеся в детском возрасте могут на время исчезать, особенно в подростковом периоде, когда организм переживает гормональные изменения. В более позднем возрасте признаки болезни вновь появляются, а за время ремиссии целиакия уже успела нанести определенный вред организму. Одним из симптомов целиакии помимо воспаления тонкой кишки могут быть кожные проявления в виде АД. В исследовании М.О. Ревновой (2010) из Санкт-Петербурга указывается, что кроме основных проявлений целиакии у больных отмечались общие проявления в виде распространенного кожного зуда – 37,8%, а также выпадение волос вплоть до алопеции, дистрофические изменения и ломкость ногтей, фолликулярный гиперкератоз, витилиго, хейлиты и другие кожные проявления в 3–6% случаев [3].

Но белки злаков могут быть причиной развития как целиакии, так и истинной пищевой аллергии. В структуре пищевой аллергии у детей первого года жизни гиперчувствительность к злакам регистрируется в 30–40%, а частота целиакии по данным популяционного иммунологического скрининга составляет от 0,3 до 1% [2]. Поэтому заподозрить у пациента целиакию недостаточно, необходимо ее еще правильно диагностировать с помощью биопсии ворсинок тонкой кишки, позволяющей выявить их повреждение и после полугодовой безглютеновой диеты проведение повторной биопсии. Если при повторной биопсии повреждение ворсинок не выявлено, в рацион пациента вводится глютен на 6 месяцев, после чего вновь проводится биопсия. Помимо проведения биопсии для подтверждения диагноза целиакии проводятся анализ на наличие антиглюадиновых антител (АГА), определение эндомизиальных антител (ЭМА) и антител к трансглутаминазе (ТТГ). Однако диагноз целиакия врачами либо пропускается, либо идет гипердиагностика, особенно когда речь идет о других заболеваниях со схожей симптоматикой. Ещё в начале 2000-х годов было проведено исследование среди взрослых, жалующихся на возникновение гастроинтестинальных симптомов после приема злаковых, у 17% была диагностирована целиакия, а у 20% – имелись положительные кожные пробы на один или несколько злаков. У пациентов без целиакии антитела к тканевой

трансламиназе и эндомиозиуму не обнаруживались ни в одном случае, но в 40% случаев были повышены уровни антител к глиадину [11]. В настоящее время это состояние обозначают названиями «аллергическая энтеропатия» (АЭ) [4]. У АЭ имеются много синонимов «гастроинтестинальная форма пищевой аллергии», «энтеропатия с повышенной чувствительностью к пище», «протеининдуцированная энтеропатия», что затрудняет общий подход к пониманию этиологии процесса.

На сегодняшний момент можно выделить три заболевания, связанные с непереносимостью глютена: целиакия, пищевая непереносимость глютена, как аллергическая реакция организма на конкретный белок – глютен, и чувствительность к глютену, когда глютен, попадая в организм, вызывает воспаление всего пищеварительного тракта вследствие ферментативной недостаточности.

В научных работах часто встречается упоминание о кожных проявлениях при целиакии, но при анализе более 20 публикаций российских и зарубежных авторов доля АД при целиакии не превышает 20%. Это совпадает с популяционной частотой АД, но среди педиатров и дерматологов существует мнение, что при целиакии АД встречается гораздо чаще.

Если рассматривать АД с точки зрения этиологии, это необходимо для достижения максимальной эффективности терапевтических вмешательств, то приходится признавать, что существующие подходы (алгоритмы) поиска причин его развития у каждого конкретного индивидуума нуждаются в регулярной доработке с учётом быстро накапливающихся знаний в этой области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ФГБУ РДКБ МЗ РФ и в ГБУ МДГКБ ДЗ г. Москвы был проведен ретроспективный анализ карт пациентов за последние 3 года, которые поступали для исключения или подтверждения целиакии. С целью выявить, является ли АД как сопутствующий диагноз маркером целиакии или аллергической энтеропатии, а также при торпидной форме АД следует ли включать в план обследования исключение данных заболеваний как причину этиологии торпидной формы АД для жителей Российской популяции.

Были проанализированы истории болезней 377 пациентов в возрасте от 2-х месяцев до 10 лет. Часть детей проходили обследование впервые, а часть поступила повторно для постановки окончательного диагноза после соблюдения безглютеновой диеты или нагрузок глютену на разных временных этапах. Учитывались следующие параметры: жалобы, клиническая симптоматика, некоторые лабораторные показатели и наличие АД, его выраженность при поступлении и на момент выписки пациентов. При поступлении основная жалоба у детей на длительную

диарею и/или другие желудочно-кишечные симптомы (нарушения аппетита, боли в животе, увеличение живота или метеоризм, срыгивания и рвота, полифекалия) до назначения безглютеновой диеты. Основными проявлениями желудочно-кишечные симптомы (при отсутствии безглютеновой диеты) и в сочетании с задержкой физического развития (гипотрофия, отставание в росте). Была сделана попытка установить связь между выраженностью клинической картины и её манифестацией с началом и тяжестью АД. Тяжесть АД рассчитывалась по индексу SCORAD (scoring of atopic dermatitis – шкала атопического дерматита), разработанная группой ученых европейских стран [15]. Но сделать это на основании описания, объективного осмотра врача при поступлении пациента не во всех историях представлялась возможным. Поэтому оценивался субъективный показатель состояния: АД распространенный в стадии обострения, АД распространенный вне обострения, АД в крупных складках с обострением, АД в крупных складках без обострения, АД в анамнезе.

Основной диагноз базировался на данных эндоскопии, гистологии с морфометрическим исследованием биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки, определении титров антител класса IgG (иммуноферментным методом) к ряду пищевых антигенов (глютену, белкам коровьего молока, овальбумину, рису, кукурузе), уровня общего IgE, с учетом длительности и строгости соблюдения безглютеновой диеты. Критерием установления диагноза целиакии служило наличие клинических признаков стойкой непереносимости глютена и специфических морфологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки, всем оставшимся на основании определения титров антител класса IgG к ряду пищевых антигенов и уровня общего IgE выставлялся диагноз аллергической энтеропатии.

Учитывая проведенные обследования, все дети были разделены на 4 группы: 1-я группа дети с установленным диагнозом целиакия – 222 ребенка; 2-я с установленным диагнозом целиакия и наличием АД – 24 ребенка; 3-я с установленным диагнозом аллергическая энтеропатия – 42; 4-я с установленным диагнозом аллергическая энтеропатия с АД – 89 детей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

За 3 года в стационаре прошли обследование и лечение 377 пациентов из них 246 пациентов с установленным диагнозом целиакия из них 112 мальчиков и 134 девочки. Основные клинические симптомы в первой и второй группе распределились следующим образом: гипотрофия наблюдалась у 202 детей (83%), задержка роста у 178 детей (73%), мышечная гипотония у 173 детей (71%), анемия I–II ст. зарегистрирована у 128 детей (52%), рахит II–III степени у 93 детей (38%), энтеропатия с наличием пастозности или отеками у 62 детей (26%).

Группа детей с АД и целиакией состояла из 24 человек, что составляет 10%. Это соответствует средней частоте АД в детской популяции. Но АД наблюдался у 19 девочек, что составило 26%, а это превышает общепопуляционную частоту АД. АД в данной группе описан только у 5 мальчиков, что составляет всего лишь 6%. Причем у детей во 2-й группе АД был зафиксирован только в возрасте от 2-х месяцев до 5 лет, в то время как в возрасте от 5 лет до 10 лет АД зафиксирован не был.

При аллергической энтеропатии боли в животе отмечали 110 детей, что составило 84%, на учащенный стул жаловались 95 детей (72%), усталость и быстрая утомляемость у 89 детей (68%), отставание в физическом развитии 81 ребенок (62%), рвота у 43 детей (33%), анемия зарегистрирована у 42 детей (32%). При сравнении групп 3 и 4 выявлено, что клинические проявления в группе 4 были более выражены, чем в группе 3. При поступлении в стационар клиническая картина АД в группе 4 распределилась следующим образом. АД распространенный в стадии обострения зафиксирован у 38 детей, АД в крупных складках с обострением у 23 детей, АД распространенный вне обострения у 15 детей, АД в крупных складках без обострения у 7 детей, АД в анамнезе у 6 детей. Причем начало АД у 76 детей в анамнезе зафиксированы раньше, чем появление развернутой картины аллергической энтеропатии. У 28 детей установленный и зафиксированный в медицинской документации диагноз АД (дерматологом, педиатром или аллергологом в различных лечебных заведениях), дети находились на элиминационной диете не менее одного месяца; без положительной динамики на стандартной терапии до года – более 2-х месяцев, у пациентов старше года иногда более 4-х месяцев, без исключения из рациона продуктов содержащих глютен. При выписке из стационара АД распространен-

ный в стадии обострения зафиксирован у 2-х детей (им была дана рекомендация о наблюдении у дерматолога по месту жительства с возможной госпитализацией в профильное отделение), АД в крупных складках с обострением в выписном эпикризе не фиксировался ни у одного ребенка, АД распространенный вне обострения у 51 ребенка, АД в крупных складках без обострения у 30 детей, АД в анамнезе у 6 детей.

Для определения сенсибилизации к некоторым пищевым антигенам у детей всех 4-х групп сравнивался титр IgG-антител в сыворотке крови. Учитывая иммунный ответ организма в зависимости от времени сенсибилизации организма учитывалось соблюдение агладиновой диеты. Учитывались те антигены, результаты исследования которых имелись у всех пациентов (табл. 1).

Если анализировать уровни антител к глютену, то в остром периоде аллергической энтеропатии и целиакии у всех детей отмечалось их повышение, также как и к белкам коровьего молока, рису и овальбумину куриного яйца. Хотя уровни антител к глютену, белкам коровьего молока и рису при целиакии достигают более существенного повышения. До безглютеновой диеты высокие титры антител к глютену имели все дети с целиакией, а с аллергической энтеропатией только 49 детей, что составило только 38%. К белкам коровьего молока – 62% при целиакии и 42% при аллергической энтеропатии. К овальбумину куриного яйца – 14% при целиакии и 52% при аллергической энтеропатии, а к рису – 79% и 44% соответственно. На безглютеновой диете у больных целиакией наблюдалось падение титров антител к глютену, а также к белкам коровьего молока, овальбумину и рису, причем нормальных значений титры этих антител достигали только при соблюдении диеты свыше 1 года. При нарушении безглютеновой диеты уровень титров антител к глютену, а

ТАБЛИЦА 1.

Титр антител и общего IgE при аллергической энтеропатии и целиакии

Заболевание	Аллергены	Глютен	Общий IgE	БКМ	Овальбумин	Рис	Кукуруза
		М + т	max-min	М±т	М + т	М + т	М + т
Диагностический титр		3,18		3,18	3,18	3,18	3,18
Аллергическая энтеропатия	Острый период, без диеты, п = 65	3,41 ± 0,40 p < 0,001	2–990	3,15 ± 0,90 p < 0,05	3,15 ± 1,00	3,40 ± 0,30	2,55 ± 1,15
	БГД 6-12 мес, п = 28	3,38 ± 0,60 p < 0,05	2–500	3,08 ± 0,20	3,85 ± 0,50	3,70 ± 1,45	1,55 ± 0,65
	Нарушения БГД, п = 38	3,20 ± 0,50 p < 0,05	0–270	2,85 ± 1,00	2,25 ± 1,20	2,80 ± 0,95	2,80 ± 0,40
Целиакия	Острый период, без БГД, п = 94	4,50 ± 0,50	0–990	3,76 ± 0,50	2,80 ± 1,20	3,70 ± 1,00	2,80 ± 0,80
	БГД 6-12 мес, п = 52 (Частичная ремиссия)	3,90 ± 0,40	7–655	3,45 ± 0,85	3,00 ± 0,95	3,50 ± 0,45	3,00 ± 0,40
	БГД более 12 мес, п = 24 (Ремиссия)	2,80 ± 0,80	4–400	2,84 ± 0,90	1,75 ± 1,65	3,00 ± 0,25	2,85 ± 0,80
	Нарушения БГД, п = 76	3,90 ± 0,45	0–680	3,34 ± 0,70	3,10 ± 1,00	3,20 ± 0,35	2,90 ± 0,25

БКМ – белки коровьего молока, БГД – безгладиновая диета, овальбумин куриного яйца

также к белкам коровьего молока и рису вновь существенно повышался.

При сравнении группы 2 и 4 отмечалось повышение общего IgE (450-990 kU/ml) по сравнению с группами 1 и 2. Средний уровень общего IgE был повышен у 22% детей с целиакией, у которых наблюдали проявления АД. Уровень общего IgE у детей с целиакией не зависел от соблюдения безглютеновой диеты. Течение же АД во второй группе напротив резко улучшалось в зависимости от назначенной безглютеновой диеты. Количество детей с повышенным уровнем IgE среди детей с аллергической энтеропатией составило 48%. Таким образом, для больных целиакией, в отличие от аллергической энтеропатии, АД является неспецифическим маркером. Однако при наличии целиакии и АД последний сильно зависит от безглютеновой диеты. В тоже время, АД у больных с аллергической энтеропатией встречается значительно чаще, чем в популяции, четко коррелирует с уровнем общего IgE и может являться одним из маркеров в дифференциальном диагнозе между целиакией и аллергической энтеропатией. Помимо этого, учитывая полученные данные можно думать о необходимости проведения комплексного обследования пациентов с АД с включением в обследование уровня антител к глютену.

Таким образом, атопический дерматит может быть ранним маркером целиакии и особенно аллергической энтеропатии, поэтому эти заболевания целесообразно включать в круг дифференциальной диагностики при совпадении дебюта АД с введением в детский рацион продуктов с глютенном.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атопический дерматит: новые подходы к профилактике и наружной терапии. Рекомендации для врачей / Под ред. Ю.В. Сергеева. М.: Медицина для всех, 2005. 64 с.
2. БАРАНОВ А.А., БАЛАБОЛКИН И.И., СУББОТИНА О.А. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей // М.: «Династия» 2002. С. 172.
3. РЕВНОВА М.О. Аллергические болезни и целиакия – механизмы соприкосновения и различия // Педиатрическая фармакология. 2010. Т. 7. № 1. С. 76–80.
4. РОСЛАВЦЕВА Е.А., ЛЫСИКОВ Ю.А., БОРОВИК Т.Э., ПОТАПОВ А.С., ЛАВРОВА Т.Е., ЯЦЫК Е.В. К вопросу о дифференциальной диагностике целиакии и аллергической энтеропатии у детей // Вопросы современной педиатрии. 2004. Т. 3. № 5. С. 24–29.
5. ХЁГЕР ПЕТЕР Г. Детская дерматология / Пер. с нем. под ред. А. А. Кубановой, А.Н. Львова. М.: Изд-во Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. С. 648.
6. СНІА В., ТАИ А., ТЕУ Н.Л. Primary localized cutaneous amyloidosis: association with atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 Mar 12.

7. CIACCI C., CAVALLARO R., IOVINO P., SABBATINI F., PALUMBO A., AMORUSO D., TORTORA R., MAZZACCA G. Allergy prevalence in adult celiac disease. J Allergy Clin Immunol. 2004 Jun;113(6):1199-203.
8. COOPER B.T., HOLMES G.K., COOKE W.T. Coeliac disease and immunological disorders. Br Med J. 1978 Mar 4;1(6112):537-9.
9. Histidinemia and atopic dermatitis. Arch Dermatol. 1968 Sep;98(3):317-9.
10. <http://omim.org/>
11. KAUKINEN K., TURJANMAA K., MAKI M. ET AL. Intolerance to cereals is not specific for coeliac disease. Scand J Gastroenterol 2000; 35(9): 942-6.
12. LEE D.D., HUANG C.K., KO P.C., CHANG Y.T., SUN W.Z., OYANG Y.J. Association of primary cutaneous amyloidosis with atopic dermatitis: a nationwide population-based study in Taiwan. Br J Dermatol. 2011 Jan;164(1):148-53.
13. MAZZETTI DI PIETRALATA M., GIORGETTI G.M., GREGORI M., DE SIMONE M., LEONARDI C., BARLETTA P.A., RICCIARDI M.M., SANDRI G. Subclinical coeliac disease. Ital J Gastroenterol. 1992 Jul-Aug;24(6):352-4.
14. RUDZEVICIENE O., NARKEVICIUTE I., EIDUKEVICIUS R. Lactose malabsorption in young Lithuanian children with atopic dermatitis. Acta Paediatr. 2004 Apr;93(4):482-6.
15. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis // Dermatology. 1993; 186(1): 23-31.
16. SHANON J. Cutaneous amyloidosis associated with atopic disorders. Dermatologica. 1970;141(4):297-302.
17. VICKERS C.F. Eczema and phenylketonuria. Trans St Johns Hosp Dermatol Soc. 1964;50:56-7.

Свечникова Елена Владимировна,
доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии
лечебного факультета Новосибирского государственного
медицинского университета Минздрава России, врач-
дерматовенеролог ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления
делами Президента Российской Федерации

✉ 119002, г. Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28
e-mail: autograff@bk.ru