

Коморбидность бронхиальной астмы и целиакии: клиническое наблюдение

О.В.Алексеева¹, Д.Ю.Овсянников^{1,2}, М.Халед¹,
Л.В.Глазунова², Е.В.Лавшук², М.А.Мухина²,
М.П.Шалатонин²
¹РУДН, Москва
²ГБУЗ «Морозовская детская городская
клиническая больница», Москва

Бронхиальная астма – наиболее распространенное хроническое заболевание нижних дыхательных путей с участием разнообразных клеточных элементов, включая тучные клетки, эозинофилы и Т-лимфоциты. Целиакия – мультифакториальное заболевание, имеющее смешанный (аутоиммунный, аллергический, наследственный) генез, при котором происходит нарушение всасывания, вызванное повреждением ворсинок тонкой кишки пищевыми продуктами, содержащими глютен. В статье обсуждается вопрос коморбидной патологии, приводится обзор литературы по взаимосвязи астмы и целиакии, а также клиническое наблюдение пациента 17 лет с сочетанием данных двух заболеваний.

Ключевые слова: бронхиальная астма, целиакия, коморбидность, дети, клиническое наблюдение.

Comorbidity of bronchial asthma and celiac disease: clinical observation

O.V.Alekseeva¹, D.Yu.Ovsyannikov^{1,2}, M.Khaled¹,
L.V.Glazunova², E.V.Lavshuk², M.A.Muhina²,
M.P.Shalatonin²
¹RUDN University, Moscow
²Morozov Children's Clinical Hospital, Moscow

Bronchial asthma is the most common chronic lower respiratory disease involving a variety of cellular elements, including mast cells, eosinophils, and T-lymphocytes. Celiac disease is a multifactorial disease with mixed genesis (autoimmune, allergic, hereditary), it is characterized by damage of villi of the small intestine by gluten which causes malabsorption. This article discusses the issue of comorbid pathology and contains a review of the literature about asthma and celiac disease, as well as a clinical observation of a 17-year-old patient who has a combination of these two diseases.

Keywords: bronchial asthma, celiac disease, comorbidity, children, clinical observation.

Бронхиальная астма встречается в педиатрической практике достаточно часто. Четкие критерии диагноза и подходы к лечению определены в международных руководящих документах (GINA). Прошло

более 20 лет со времени появления приоритетного профессионального документа для педиатров, детских аллергологов и пульмонологов – первой Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (1997), ставшей основой для последующих 4 переизданий. В то же время установление диагноза, как и дальнейшее ведение больных бронхиальной астмой, на практике нередко далеки от современных рекомендаций. Причинами этого обычно являются гиподиагностика заболевания, стероидофобия, недостаточная комплаентность в системе «врач-родители-ребенок», объективные сложности в работе с детьми-астматиками раннего возраста, недооценка возможной гетерогенности астмы [1, 2]. Наличие у ребенка повторяющихся симптомов бронхиальной обструкции может осложнить диагностический поиск и в случае нередкого сочетания бронхиальной астмы с другим заболеванием. Приведенное ниже клиническое наблюдение ребенка с разнообразной коморбидной патологией, включающей поздно диагностированные целиакию и бронхиальную астму, демонстрирует особенности течения двух заболеваний у одного больного.

Согласно определению Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition – ESPGHAN, 2012), целиакия – это иммуноопосредованное системное заболевание, которое возникает в ответ на употребление глютена или соответствующих проламинов генетически предрасположенными индивидуумами и характеризуется наличием широкой комбинации глютензависимых клинических проявлений, специфических антител (к тканевой трансглутаминазе, эндомиозию, деамидированным пептидам), HLA-DQ2 или HLA-DQ8 гаплотипов и энтеропатии. Стойкая непереносимость специфических белков эндосперма зерна злаковых культур приводит к развитию атрофической энтеропатии и связанному с ней синдрому мальабсорбции [3].

Масштабные зарубежные эпидемиологические исследования свидетельствуют, что частота заболевания достигает 1% (1:100), но число мало симптомных и скрытых форм выше почти в 10 раз. Предполагаемая частота целиакии в России может составлять 1:100–1:250 или выше [4]. Учитывая, что бронхиальной астмой страдают около 5–10% населения, можно предположить, что вероятность сочетания этих двух заболеваний у одного больного достаточно высока.

Диагноз типичной целиакии обычно не вызывает значительных затруднений. Первые проявления заболевания появляются уже на первом году жизни ребенка после введения глютенсодержащих продуктов (стеаторея, зловонный стул в большом количестве, метеоризм, увеличение живота, нарушение аппетита, потеря массы тела, задержка нервно-психического развития, негативизм).

У детей старшего возраста клиническая картина изменяется (табл. 1), доминируют внекишечные проявления.

Внекишечные проявления целиакии важно отличать от разнообразных заболеваний, ассоциированных с целиакией, которые затрагивают те же системы организма (табл. 2).

Из представленных данных можно видеть, что, несмотря на разнообразие как внекишечных проявлений целиакии, так и ассоциированных с ней заболеваний, нарушения со стороны легких для нее не характерны. Некоторое исключение составляют лимфомы легких, встречающиеся у взрослых больных [3, 4].

Определенная связь была выявлена между бронхиальной астмой и целиакией, хотя с точки зрения иммунопатогенеза сочетание данных заболеваний представляется необычным, поскольку за развитие астмы и целиакии ответственны разные субпопуляции CD4+ клеток Т-хелперов (Th), отличающихся секретируемыми цитокинами и активируемыми в результате этого клетками. Так, главными цитокинами Th1 являются провоспалительные цитокины – интерферон (INF)- γ и интерлейкин (IL)-2. Главными цитокинами Th2 являются IL-3, IL-4, IL-5, IL-6. В настоящее время к заболеваниям, ассоциированным с Th1-девиацией, относятся ревматоидный артрит, целиакия, сахарный диабет 1-го типа, болезнь Крона, в то время как бронхиальная астма и другие атопические заболевания связаны с превалированием Th2 [5, 6]. Существующий баланс между Th1- и Th2-фенотипом иммунного ответа предрасполагает к коморбидности данных заболеваний. Так, в отношении бронхиальной астмы и сахарного диабета 1-го типа у детей на основании проведенного нами клинико-эпидемиологического исследования, включавшего 11 235 детей с диабетом, из которых астма, преимущественно легкой степени тяжести, была диагностирована лишь у 79 больных, была доказана обратная коморбидность данных заболеваний. Проведенный метаанализ также продемонстрировал обратную коморбидность бронхиальной астмы и сахарного диабета 1-го типа [7].

Вместе с тем классическая парадигма, основанная на предположении, что заболевания, опосредуемые Th1 и Th2, должны быть взаимоисключаемыми, была пересмотрена с учетом как роли регуляторных Т-клеток (Treg), так и влияния генетической предрасположенности и ее взаимодействий с факторами окружающей среды. Продуктами Treg, а также их разновидности Th3-клеток являются иммуносупрессивные цитокины IL-10 и трансформирующий фактор роста β . Снижение активности данных клеток предрасполагает и к аллергическим, и к аутоиммунным заболеваниям [8].

При наличии легочных проявлений у больного с синдромом нарушения кишечного всасывания в первую очередь следует думать о муковисцидозе. В очень редких случаях муковисцидоз может сочетаться с целиакией, но обычно требуется проведение дифференциальной диагностики между двумя заболеваниями, поскольку подходы к лечению будут принципиально различаться [9].

Несмотря на общность некоторых элементов патогенеза и клинической симптоматики, целиакия и аллергическая энтеропатия – это два разных заболевания [10]. Гиперрегенераторная атрофия в кишечнике развивается только при целиакии и никогда – у больных аллергической энтеропатией. Важно и то, что при целиакии требуется пожизненная безглютеновая диета, а при аллергии часто возможным становится ее расширение. Существует гастроинтестинальная аллергия на глютен пшеницы, риса, кукурузы, но она встречается очень редко и не приводит к таким тяжелым последствиям, как целиакия [11].

Дифференциальный диагноз между целиакией и пищевой аллергией особенно сложен у детей раннего возраста. Следует учитывать, что при пищевой аллергии нет значительного отставания в массе тела и росте, болей в суставах и костях, обильного, учащенного стула, непереваренных остатков пищи в кале, стеатореи. При аллергии чаще встречается атопический анамнез, а из местных проявлений – наличие в кале слизи [10].

Таким образом, точек соприкосновения между целиакией и бронхиальной астмой мало, и правильнее

Таблица 1. Клинические проявления целиакии у детей старшего возраста [4]

Группы симптомов	Симптом
Неспецифические симптомы	Хроническая усталость, слабость, утомляемость, раздражительность
Гастроинтестинальные симптомы	Рецидивирующие боли в животе
	Вздутие живота
	Тошнота
	Запоры
Изменения со стороны кожи и слизистых оболочек	Повышение печеночных трансаминаз
	Герпетиформный дерматит
	Алопеция
	Витилиго
Изменения со стороны костной системы	Атопический дерматит
	Афтозный стоматит, хейлиты
	Боли в костях
	Остеопороз, остеопения, повторные переломы
Гематологические изменения	Артриты, арталгии
	Множественный кариес, дефекты зубной эмали
	Низкий рост
	Рефрактерная к терапии железодефицитная и В ₁₂ -дефицитная анемия
Неврологические проявления	Кровотечения
	Головные боли, нарушения сна, депрессия
	Полинейропатия
Нарушение репродуктивной функции	Атаксия
	Задержка полового развития
	Женское и мужское бесплодие

Таблица 2. Заболевания, ассоциированные с целиакией [4]

Группы заболеваний	Заболевание
Заболевания эндокринной системы	Инсулинзависимый сахарный диабет
	Аутоиммунные заболевания щитовидной железы
	Болезнь Аддисона
	Нарушения репродуктивной функции
Неврологические заболевания	Мозжечковая атаксия
	Нейропатия
	Эпилепсия
Заболевания сердечно-сосудистой системы	Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия
	Аутоиммунный миокардит
	Первичный билиарный цирроз
Заболевания гепатобилиарной системы	Аутоиммунный гепатит
	Аутоиммунный холангит
	Синдром Шегрена
	Синдром Дауна
Хромосомные аномалии	Синдром Шерешевского–Тернера
	Синдром Вильмса
	Ревматоидный артрит
Другие заболевания	Болезнь Крона
	Язвенный колит
	Селективный дефицит IgA

будет говорить о параллельном течении двух заболеваний в приведенном ниже клиническом случае.

Лабораторное подтверждение диагноза «целиакия» включает определение антител (к тканевой

	Тип 0	Тип 1	Тип 2	Тип 3а	Тип 3в	Тип 3с
МЭЛ	<40	>40	>40	>40	>40	>40
Крипты	Норма	Норма	Гипертрофия	Гипертрофия	Гипертрофия	Гипертрофия
Ворсинки	Норма	Норма	Норма	Умеренная атрофия	Выраженная атрофия	Отсутствуют

транслутаминазе, эндомизию, деамидированным пептидам глиадина), морфологическое исследование биоптата (табл. 3, рис. 1), а также генетический анализ. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по целиакии 2016 г., использовать генетическое исследование необходимо только в сложных диагностических случаях, не рассматривая его в качестве скринингового метода [4].

Заподозрить целиакию можно уже при проведении эндоскопического исследования на основании таких признаков, как уплощение или исчезновение циркулярных складок слизистой двенадцатиперстной кишки, появление поперечной исчерченности складок, ячеистого рисунка или микронодулярной структуры слизистой.

Комплекс морфологических изменений слизистой тонкой кишки, свойственных целиакии, включает: увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ), различную степень атрофии ворсинок и гиперплазию крипт.

Практически важно, что выявление при микроскопическом исследовании 2 и 3-го (А, С) типов повреждения является достаточным основанием для диагностики целиакии у серопозитивных пациентов, даже при отсутствии у них клинических проявлений заболевания.

Диагноз бронхиальной астмы у детей является клиническим, основанным на оценке характерных симптомов (свистящие хрипы, кашель, одышка), повторяющихся приступов бронхиальной обструкции, особенно протекающих на фоне нормальной температуры, улучшении состояния после применения бронходилататоров и в первую очередь требующим исключения других причин бронхиальной обструкции. Результаты аллергологического обследования и исследования функции внешнего дыхания подтверждают диагноз [1, 2].

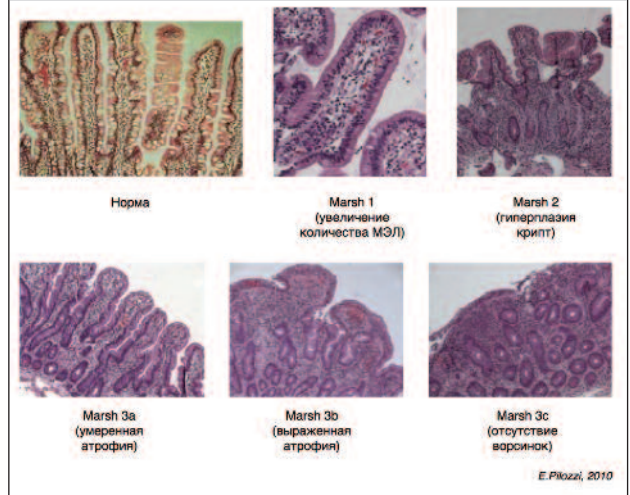
Представляем *клиническое наблюдение*.

Пациент Д., 17 лет, впервые поступил в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ МДГКБ в марте 2017 г. для обследования и лечения с жалобами на задержку физического развития, разжиженный учащенный стул, головокружение, затруднение дыхания.

Анамнез жизни: от 1-й беременности, 1-х срочных родов. Беременность протекала с гестозом, роды физиологические. Масса при рождении – 3450 г, длина – 53 см. В неонатальном периоде отмечена затяжная желтуха. На грудном вскармливании находился до 1 мес, затем из-за высыпаний, расцененных как атопические, был переведен на соевые смеси. В 4 мес была введена манная каша на молоке, после чего и дебютировала целиакия.

В 4,5 мес, через 2-недельный латентный период, отмечено повышение температуры тела, разжиженный стул, совпавшие с вакцинацией АКДС. С 6 мес стало заметно отставание в массе тела, появились частые срыгивания, эпизодически – рвота. Живот стал вздутым. Изменился характер стула, он стал обильным разжиженным жирным, с частотой до 5 раз в день. На фоне заболевания появились распространенные безбелковые отеки, увеличились размеры живота. Была заподозрена экссудативная энтеропатия. Терапия ферментативными и биопрепаратами по месту жительства эффекта не дала.

Рис. 1. Гистологическая классификация целиакии Marsh–Oberhuber (1999).



После обследования выставлен диагноз «экссудативная энтеропатия неясного генеза, полипоз Пейтца–Егерса?», поскольку при фиброгастроуденоскопии были выявлены множественные эрозированные полипы в желудке.

Впервые подозрение на целиакию возникло в 2 года, когда на фоне снижения общего белка и альбумина в сыворотке крови был выявлен повышенный титр антиглиадиновых антител. Биопсия не проводилась из-за нежелания родителей. С возраста 5 лет у мальчика отмечалось ухудшение состояния (отеки, периодически – разжиженный стул, симптомы белково-энергетической недостаточности). Стабилизация состояния достигалась при применении преднизолона и на аглиадиновой диете, которая в последующем соблюдалась плохо.

В возрасте 8 лет выявлена тяжелая железодефицитная анемия, гипопротейнемия (до 20 г/л), обменная нефропатия. По месту жительства проводилась заместительная терапия – введение альбумина и эритроцитарной массы.

В 12 лет в полости левого желудочка неожиданно образовался тромб. Ребенок был обследован в специализированных стационарах г. Москвы. Было высказано мнение о возможной тромбофилии (выявлен пограничный уровень протеина S). Необходимости в хирургической коррекции не было. Рекомендовалась антикоагулянтная и антиагрегантная терапия в амбулаторных условиях и наблюдение. Новых тромботических эпизодов не последовало, изменения коагулограммы не зафиксировано, воспалительного поражения сердца и недостаточности кровообращения не было.

С первого года жизни до настоящего времени наблюдается задержка темпов физического развития (ниже 3 перцентилей), в то время как нервно-психическое развитие всегда соответствовало возрасту. Имеет склонность к занятиям математикой, успешно учится в среднем профессиональном учебном заведении. В личностном плане отмечается повышенная тревожность и ипохондрический склад личности.

Проведенное до госпитализации эндокринологическое обследование не выявило снижения уровней

соматотропного гормона и гормонов щитовидной железы. Гликозилированный гемоглобин в норме. Костный возраст отстает на 2 года. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) щитовидной железы, мошонки – изменений нет. Подтверждена задержка полового развития.

В последние годы стали беспокоить жалобы неврологического характера – головокружение, периодически появляющееся чувство онемения в левой руке. Таким образом, спектр сопутствующих заболеваний вполне соответствует целиакии.

С 1,5 года периодически возникают обратимые приступы затрудненного дыхания, в 5 лет была диагностирована бронхиальная астма, однако базисной контролирующей противовоспалительной терапии не получал, использовались только бронхорасширяющие средства – Беродуал и Сальбутамол с хорошим эффектом. Потребность в бронходилататорах была низкой с 9 до 14 лет (почти не использовались), в последний год стала высокой – часто ежедневная, до 12 раз в сутки. Приступы провоцируются контактом с аллергенами (дома у бабушки, с которой проживает мальчик, была кошка, контакт с ней вызывал также слезотечение, чиханье), острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ), эмоциональным стрессом, ирритантами, физической нагрузкой. ОРВИ редко, дважды перенес пневмонию в 7 и 8 лет. Ухудшение течения астмы отмечалось во время отдыха на черноморском побережье (в г. Сочи) в августе несколько лет подряд.

Аллергоanamнез: наблюдались реакции на бытовую пыль, луговые и сорные травы в виде ринита, конъюнктивита, бронхоспазма; проявления пищевой аллергии на цитрусовые, лекарственной в форме крапивницы – на Мальтофер, Венофер, Тавегил.

Наследственность: у бабушки по материнской линии частые бронхиты в пожилом возрасте; по отцовской линии – сахарный диабет 2-го типа. Дядя по отцу умер в раннем возрасте по неясной причине.

При поступлении состояние тяжелое по основному заболеванию. Низкорослость, задержка физического и полового развития, рост (150 см), масса тела (35 кг) ниже 3 перцентилей, индекс массы тела – 15,6. Выраженное снижение мышечной массы и подкожной клетчатки, кожные покровы чистые, бледные, периорбитальный цианоз. Множественные стигмы дизэмбриогенеза (рис. 2). Одышка экспираторного характера, выдох затруднен и удлинен, частота дыхания – 24 в минуту, в легких выслушиваются сухие свистящие хрипы с обеих сторон. Тоны ритмичные, частота сердечных сокращений – до 98 в мин. Живот увеличен в размере, мягкий, безболезненный. Стул 2 раза в день, кашицеобразный, без примесей.

В клинических анализах крови зарегистрированы анемия (гемоглобин 91–96 г/л), эозинофилия (18–27%).

Биохимические анализы крови отразили дефицитные состояния у ребенка: снижение уровня общего белка (до 43–52 г/л) и альбумина, значительное снижение уровня железа до 0,9–1,0 мкг/л (норма 6–320 мкг/л), трансферрина до 182–198 мг/дл (норма 200–360 мг/дл), коэффициента насыщения трансферрина 2,1% (норма 15–45%), гипокальциемии (ионизированный кальций – 1,06 ммоль/л).

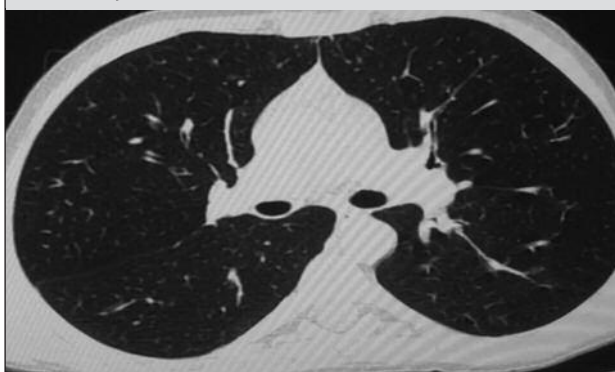
Иммунологическое обследование: уровень антител к ДНК, антинуклеарный фактор, C_4 , C_3 компоненты комплемента в норме; IgG – 4,6 г/л, IgM – 0,49 г/л, IgA – 1,52 г/л (норма); уровень общего IgE – 385 мЕд/л повышен (норма – до 100 мЕд/л).

Скрининг на наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и нарушения митохондриального бета-окисления – отрицательный.

Рис. 2. Внешний вид пациента Д.



Рис. 3. Компьютерная томограмма грудной клетки. Комментарии в тексте.



УЗИ брюшной полости: признаки энтероколита, увеличения размеров печени, диффузных изменений поджелудочной железы, мезентериальной лимфаденопатии; косвенные признаки гастродуоденальной патологии.

УЗИ почек: эхографических признаков поражения паренхимы не выявлено.

При проведении эзофагогастродуоденоскопии полипы желудка не выявлены, отмечаются признаки гастрита, субатрофического дуоденита (целиакии); стенки антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки со сниженной дифференцировкой; кишечник: тонкая кишка – утолщение стенок, дифференцировка слоев снижена, изменение рисунка циркулярных складок, кровотоков в стенках усилен, перистальтика активная; подвздошная кишка – стенки утолщены, дифференцировка снижена, изменение рисунка циркулярных складок, кровотоков не изменен, перистальтика активная; восходящая и ободочная кишка: стенки утолщены, дифференцировка слоев снижена, кровотоков в стенке усилен; поперечно-ободочная кишка – утолщение стенок, снижение дифференцировки слоев, кровотоков в стенках усилен; нисходящая и сигмовидная кишки – не изменены.

Морфологическое заключение: на участке слизистой оболочки кишки ворсины не определяются, крипты углублены, при стереомикроскопии биоптатов двенадцатиперстной кишки – полное отсутствие ворсин, что соответствует типу 3с по классификации Marsh–Oberhuber (1999); см. табл. 3.

Таким образом, у ребенка на фоне сочетанной патологии имеется типичный симптомокомплекс целиакии уже с первых лет жизни. В то же время наличие эпизодов бронхиальной обструкции у такого ребенка с гастроэнтерологическими симптомами, кроме астмы, потребовало исключения муковисцидоза. Известно, что смешанная форма муковисцидоза в ти-

пичных случаях обычно впервые проявляется уже на первом году жизни повторными пневмониями, синуситами, что не характерно ни для целиакии, ни для астмы, хотя «мягкие» мутации могут протекать с невыраженными клиническими проявлениями.

Рентгенография легких: очаговых и инфильтративных изменений не выявлено, легочный рисунок обогащен за счет сосудистого компонента, структурность корней легких снижена, срединная тень без особенностей, контур диафрагмы ровный, четкий, диафрагмальные синусы свободны.

По данным компьютерной томографии легких, очаговых и инфильтративных теней не наблюдается, признаков бронхоэктазов нет (рис. 3).

Компьютерная томография околоносовых пазух выявила картину пансинусита, кисты левой верхнечелюстной пазухи.

Микробиологическое исследование мокроты не выявило роста бактериального пейзажа, характерного для муковисцидоза, были обнаружены *Streptococcus mitis*, *Streptococcus peroris*, *Streptococcus mucilaginosus*; роста грибов также не было выявлено.

Панкреатическая эластаза в кале: 396 мкг/г (норма > 200 мкг/г).

Основной скрининговый тест на муковисцидоз – потовая проба – при целиакии может дать ложноположительные результаты. У нашего пациента потовые тесты на аппарате Нанодакт показали как повышенный, так и пограничный уровень хлоридов при повторных исследованиях (101 ммоль/л и 66 ммоль/л соответственно), что, согласно современному алгоритму диагностики муковисцидоза, требует проведения генетического исследования на две наиболее часто встречающиеся в данном регионе мутации муковисцидоза [12]. Результаты проведенного генетического обследования на муковисцидоз оказались отрицательными.

Заключение ЛОР-врача: признаки аллергического ринита.

Вместе с тем клиническая картина бронхиальной астмы была типичной, в анамнезе и за период госпитализации отмечались характерные приступы, была выявлена обратимость обструктивных изменений функции внешнего дыхания. Атопический анамнез, эозинофилия крови и повышенный уровень общего IgE, выявление специфических IgE к пыльце трав подтверждали диагноз астмы, аллергического ринита. Контакт с известными аллергенами (травой, бытовой пылью) приводил к развитию типичных приступов астмы и обострению аллергического риноконъюнктивита. При выписке была рекомендована комбинированная базисная терапия бронхиальной астмы.

Вопрос коморбидной патологии является сложным в клинической медицине и в практике врача-педиатра в частности. Зачастую основные и сопутствующие заболевания у пациентов обладают тесными патогенетическими взаимосвязями, что приводит к появлению новой клинической картины и необходимости изменения терапии. При этом сопутствующие болезни могут как усугублять, так и ослаблять тяжесть течения основной патологии.

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует возможность коморбидности двух независимых друг от друга заболеваний – бронхиальной астмы и целиакии.

В большом когортном исследовании в Финляндии были проанализированы карты более 60 тыс. детей в возрасте до 7 лет. Были получены данные о статистически значимо ($p < 0,001$) более высокой частоте астмы у пациентов с целиакией (24,6%), в сравнении с пациентами без целиакии (3,4%) [13].

Проведенное J.Ludvigsson и соавт. (2011) исследование в Швеции также продемонстрировало повышение риска астмы у детей с целиакией (отношение шансов 1,61; 95% доверительный интервал 1,50–1,72). Авторы предполагают, что синдром мальабсорбции, вызывающий тяжелый дефицит витамина D, приводит к нарушению иммунного ответа, в частности, оказывает ингибирующее действие на Treg-лимфоциты, одним из стимулов развития которых как раз и является холекальциферол [14]. При астме имеются данные о снижении функции Treg [15].

В исследовании V.Patel и соавт. (2018) у детей с астмой и отягощенным семейным анамнезом было повышено риск развития целиакии [16].

Взаимосвязь целиакии и бронхиальной астмы, как свидетельствуют приведенные данные и клиническое наблюдение, подтверждаются клинически, эпидемиологически и иммунологически. Возможными кандидатами на связующее звено между Th1 и Th2 при этих двух заболеваниях, помимо указанных выше цитокинов, могут оказаться и другие цитокины, например IL-15, стимулирующий лейкотриен-опосредуемую реакцию цитолиза [13, 15].

Кроме того, астма может быть проявлением аллергии на глютен. Как сейчас установлено, существует три вида непереносимости глютена: целиакия, аллергия и неаутоиммунный-неаллергический вариант (non celiac gluten sensibility). Последний вариант непереносимости по клинической картине напоминает атипичную целиакию, включает неврологические нарушения и расстройства психики, синдром раздраженного кишечника. Как правило, он встречается у взрослых. Патогенез его до сих пор неизвестен.

Аллергия на глютен пшеницы, риса, ржи, кукурузы протекает как IgE-опосредованная аллергия, с типичным Th2-зависимым иммунологическим каскадом реакций. Последняя обновленная версия базы данных номенклатуры аллергенов Всемирной организации здравоохранения описывает 21 различных аллерген пшеницы, среди которых часть входит в состав глютена (γ -, α -, β -, ω_5 -, $\omega_{1,2}$ -глиадины). Другая группа аллергенов не связана с глютенем (профилин, серпин). Основным аллергенным белком глютена считается ω_5 -глиадин [17].

При аллергии на пшеницу встречаются все основные аллергические заболевания, включая астму и аллергический ринит, как правило, профессиональные (астма пекаря). Особую опасность представляет пищевая анафилаксия, которую провоцирует ω_5 -глиадин. Реакция обычно развивается при физической нагрузке после приема продуктов из пшеницы. Распространенность сенсibilизации к аллергенам пшеницы в целом составляет, по разным данным, от 0,4 до 4%. Для нее характерно быстрое появление симптомов (от минут до часа после воздействия глютена) при контакте, тогда как при целиакии есть латентный период от часов до нескольких дней. Диагностика аллергии на компоненты глютена часто вызывает затруднения. Используются стандартные методы – кожные тесты и выявление специфических IgE, но все они имеют недостаточную предсказуемость. Даже при определении специфических IgE-антител к ω_5 -глиадину с помощью методов молекулярной диагностики ошибки имеют место в каждом 5-м случае [18].

В приведенном клиническом наблюдении у больного в 12-летнем возрасте был выявлен тромб в полости левого желудочка. Возможной причиной этого, вероятно, явилось именно течение целиакии, при которой иногда встречаются тромбоцитоз и тромбозы [19].

Несмотря на редкость сочетания бронхиальной астмы и целиакии, дети, одновременно страдающие данными инвалидизирующими хроническими заболеваниями, нуждаются в оказании адекватной медицинской помощи. Основной задачей ведения таких больных является разработка тактики лечения, направленной на интегральное уменьшение выраженности всех синдромов и симптомов, имеющих у больного. В этой связи хотелось бы вновь привлечь внимание к проблеме комплаентности при лечении бронхиальной астмы [1, 2]. Когда родился наш пациент, уже не только существовали, но и были широко внедрены в практическое здравоохранение четкие рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Но ребенок часто не получал должного лечения и рекомендаций, вероятно из-за опасения вмешиваться в лечение целиакии у такого тяжелого больного. Приведенное клиническое наблюдение подтверждает, что лечение двух заболеваний вполне может и должно проводиться независимо.

Литература

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2017. / Nacional'naya programma «Bronhial'naya astma u detej. Strategiya lecheniya i profilaktika». 5-e izd, pererab. i dop. M.: Original-maket, 2017. [in Russian]
2. Овсянников Д.Ю. Трудности и ошибки диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей. Медицинский совет. 2017; 1: 100–106. / Ovsyannikov D.Yu. Trudnosti i oshibki diagnostiki i terapii bronhial'noj astmy u detej. Medicinskij sovet. 2017; 1: 100–106. [in Russian]
3. Husby S., Koletzko S., Koronay-Szabj I.R. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. JPGN. 2012; 54: 136–160.
4. Федеральные клинические рекомендации. Целиакия у детей. М., 2016. <http://www.pediatr-russia.ru/news/recomend> (дата обращения: 05.07.2017). / Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Celiakiya u detej. 2016. <http://www.pediatr-russia.ru/news/recomend> (data obrashcheniya: 05.07.2017). [in Russian]
5. Parris Kidd. Th1/Th2 Balance: The Hypothesis, its Limitations, and Implications for Health and Disease. Alternative Med Rev. 2003; 8 (3): 223–246.
6. Овсянников Д.Ю., Халед М., Петряйкина Е.Е. Бронхиальная астма и сахарный диабет у детей: сложные взаимоотношения. Педиатрия. 2013; 92 (3): 121–126. / Ovsyannikov D.Yu., Khaled M., Petryajkina E.E. Bronhial'naya astma i saharnyj diabet u detej: slozhnye vzaimootnosheniya. Pediatriya. 2013; 92 (3): 121–126. [in Russian]
7. Халед М. Бронхиальная астма у детей с сахарным диабетом 1-го типа. Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2018. / Khaled M. Bronhial'naya astma u detej s saharnym diabetom 1-go tipa. Avtoref. dis. ... k.m.n., M., 2018. [in Russian]
8. Bach J.F. The Hygiene Hypothesis: An Explanation for the Increased Frequency of Insulin-Dependent Diabetes. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012; 2 (2): 10.
9. Рославцева Е.А., Чистякова В.Н., Симонова О.И. Поздняя диагностика целиакии у ребенка с муковисцидозом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 3: 117–121 / Roslavceva E.A., Chistyakova V.N., Simonova O.I. Pozdnyaya diagnostika celiakii u rebenka s mukoviscidozom. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya. 2011; 3: 117–121. [in Russian]
10. Ревнова М.О. Аллергические болезни и целиакия – механизмы соприкосновения и различия. Педиатрическая фармакология. 2010; 7 (1): 76–80. / Revnova M.O. Allergicheskie bolezni i celiakiya – mekhanizmy soprikosnoveniya i razlichiya. Pediatricheskaya farmakologiya. 2010; 7 (1): 76–80.
11. Мачарадзе Д.Ш. Пищевая аллергия у детей и взрослых: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. / Macharadze D.Sh. Pishchevaya allergiya u detej i vzroslyh: klinika, diagnostika, lechenie. M.: GEHOTAR-Media, 2017. [in Russian]
12. Stern M., Bertrand D.P., Bignamini E. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Quality Management in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2014; 13 (1): 43–59.
13. Kero J., Gissler M., Hemminki E., Isolauri E. Could TH1 and TH2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: A register study. J Allergy Clin Immunol 2001; 108 (5): 781–783.
14. Ludvigsson J.F., Hemminki K., Wahlström J., Almqvist C. Celiac disease confers a 1.6-fold increased risk of asthma: a nationwide population-based cohort study. J Allergy Clin Immunol 2011; 127 (4): 1071–1073.
15. Robinson D.S. Regulatory T cells and asthma. Clin Exp Allergy. 2009; 39 (9): 1314–1323.
16. Patel B., Wi C.I., Hasassri M.E. et al. Heterogeneity of asthma and the risk of celiac disease in children. Allergy Asthma Proc 2018; 39 (1): 51–58.
17. Sapone A., Bai J.C., Ciacci C. et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. BMC Med. 2012; 7 (10): 13.
18. Elli L., Branchi F., Tomba C. et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. World J Gastroenterol. 2015; 21 (23): 7110–9.
19. Al-Bawardy B., Codipilly D.C., Rubio-Tapia A. et al. Celiac disease: a clinical review. Abdominal Radiol. 2017; 42 (2): 351–360.

Сведения об авторах:

Алексеева Ольга Владимировна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГАОУ ВО РУДН, Москва

Овсянников Дмитрий Юрьевич – д.м.н., зав. кафедрой педиатрии ФГАОУ ВО РУДН, врач-пульмонолог МДГКБ, Москва

Халед Мустафа – к.м.н., ассистент кафедры педиатрии ФГАОУ ВО РУДН, Москва. E-mail: mustafa86@mail.ru

Глазунова Людмила Владиславовна – врач гастроэнтерологического отделения МДГКБ, Москва

Лавшук Елена Валентиновна – врач гастроэнтерологического отделения МДГКБ, Москва

Мухина Мария Алексеевна – врач центра муковисцидоза МДГКБ, Москва

Шалатонин Михаил Петрович – врач патологоанатомического отделения МДГКБ, Москва