



## ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ

© Н.С. Шаповалова, В.П. Новикова, М.О. Ревна, О.П. Гурина, Е.А. Дементьева, К.А. Кликунова  
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревна М.О., и др. Гастроинтестинальные факторы риска развития анемии у детей с целиакией // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 5. – С. 5–12. <https://doi.org/10.17816/PED1055-12>

Поступила: 21.08.2019

Одобрена: 10.09.2019

Принята к печати: 17.10.2019

При пероральном приеме всасывание железа у пациентов с целиакией снижено за счет уменьшения абсорбционной поверхности атрофичной слизистой оболочки тонкой кишки. Помимо этого, существуют дополнительные факторы риска анемии, механизмы которых остаются неясными. *Целью* данного исследования была оценка гастроинтестинальных факторов риска анемии у детей. **Материалы и методы.** Первую группу составили 58 детей с впервые выявленной целиакией, не соблюдающие безглютеновую диету (БГД). Во вторую группу вошли 49 детей с целиакией, находящиеся на БГД. В третью группу вошли 69 детей с хроническим гастритом без целиакии. Кроме стандартного обследования, включающего определение антител к тканевой трансглутаминазе, и гистологического исследования слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (СОДПК) выполнено гистологическое исследование слизистой оболочки желудка, определен пепсиноген I и II и их соотношение, определены антитела к внутреннему фактору Кастла. **Результаты.** Средний уровень гемоглобина в группе 1 –  $114,71 \pm 120,10_{125,50}$  г/л, в группе 2 –  $124,37 \pm 128,74_{133,10}$  г/л, в группе 3 –  $130,12 \pm 133,78_{137,43}$  г/л ( $p_{1,2} = 0,013$ ;  $p_{1,3} = 0,000$ ;  $p_{2,3} = 0,083$ ). Корреляционный анализ уровня гемоглобина и морфологических показателей СОДПК среди исследуемых больных выявил обратную умеренную корреляционную связь уровня гемоглобина со степенью атрофии СОДПК по Marsh  $r = -0,331$ ,  $p = 0,000$ , глубиной крипт  $r = -0,439$ ,  $p = 0,000$ , и умеренную прямую с отношением ворсина: крипта СОДПК  $r = 0,417$ ,  $p = 0,000$ , с высотой ворсин СОДПК  $r = 0,366$ ,  $p = 0,000$ . Дополнительно, обнаружена умеренная прямая связь между уровнем гемоглобина и количеством париетальных клеток в слизистой оболочке дна желудка  $r = 0,354$ ,  $p = 0,037$ . В группе 1 для уровня антител к фактору Кастла получена значительная обратная корреляционная связь между уровнем гемоглобина и уровнем антител к фактору Кастла  $r = -0,529$ ,  $p = 0,006$ . **Заключение.** Возможной причиной анемии у детей с целиакией помимо мальабсорбции может являться аутоиммунный гастрит, выступая дополнительным фактором риска.

**Ключевые слова:** анемия; гемоглобин; целиакия; антитела к внутреннему фактору Кастла; дети.

## GASTROINTESTINAL RISK FACTORS FOR ANEMIA IN CHILDREN WITH CELIAC DISEASE

© N.S. Shapovalova, V.P. Novikova, M.O. Revnova, O.P. Gurina, E.A. Dementieva, K.A. Klikunova  
St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Shapovalova NS, Novikova VP, Revnova MO, et al. Gastrointestinal risk factors for anemia in children with celiac disease. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(5):5-12. <https://doi.org/10.17816/PED1055-12>

Received: 21.08.2019

Revised: 10.09.2019

Accepted: 17.10.2019

With oral intake, iron absorption in patients with celiac disease (CD) is reduced due to the decreased absorption surface of the atrophic small intestine mucous membrane. Besides, there are additional risk factors for anemia whose mechanisms are unclear. *The aim* of this study was to evaluate gastrointestinal risk factors for anemia in children. **Materials and methods.** The first group consisted of 58 children with newly diagnosed CD who did not adhere to the gluten-free diet (GFD). The second group included 49 children with CD who hasn't been adhering to the GFD. The third group included 69 children with chronic gastritis (CG) without CD. In addition to the standard examination, which includes the determination of antibodies to tissue transglutaminase and histological examination of the duodenum mucous membrane, a histological evaluation of the gastric mucosa, determination of pepsinogen 1 and 2 and their ratio, antibodies

to Castle's intrinsic factor were performed. **Results.** The mean level of hemoglobin in the group 1 –  $120,10_{125,50}$  g/l, in the group 2 –  $128,74_{133,10}$  g/l, in the group 3 –  $133,78_{137,43}$  g/l ( $p_{1,2} = 0.013$ ;  $p_{1,3} = 0,000$ ;  $p_{2,3} = 0.083$ ). A correlation analysis of the hemoglobin level and morphological parameters of the duodenal mucosa among the studied patients revealed an inverse moderate correlation between the hemoglobin level and the degree of the small intestinal atrophy according to Marsh  $r = -0.331$ ,  $p = 0,000$ , crypt depth  $r = -0,439$ ,  $p = 0,000$ , and a moderate direct with the ratio of villi: crypt  $r = 0.417$ ,  $p = 0.000$ , with the height of the villi  $r = 0.366$ ,  $p = 0,000$ . Additionally, a moderate direct correlation between the level of hemoglobin and the number of parietal cells was found to be  $r = 0.354$ ,  $p = 0.037$ . In group 1, a significant inverse correlation between the level of hemoglobin and the level of antibodies to Castle's factor  $r = -0.529$ ,  $p = 0.006$ , was obtained for the level of antibodies in the Castle's factor. **Conclusion.** Autoimmune gastritis may be an additional risk factor in combination with malabsorption, as a possible cause of anemia in children with CD.

**Keywords:** anemia; hemoglobin; celiac disease; antibodies to Castle intrinsic factor; children.

## ВВЕДЕНИЕ

Дебют целиакии может манифестировать анемией, поэтому дети с хронической железодефицитной анемией входят в группу риска целиакии и подлежат скринингу [7]. По данным литературы, частота анемии среди больных целиакией, не получающих безглютеновую диету (БГД), составляет от 12 до 69 % [9]. Однако механизм взаимосвязи этих двух заболеваний остается неясным. В исследовании Teemu Rajalahti и Markku Mäki в 2017 г. было показано, что 1 год БГД приводил к излечению от анемии 92 % детей с целиакией. Однако уровень гемоглобина у них даже после излечения был меньше, чем в контрольной группе детей без целиакии [22].

Железо является критическим микроэлементом, дефицит которого может наблюдаться как при типичной манифестации целиакии, так и в отсутствие диареи и потери веса [4]. Очевидно, что при пероральном приеме всасывание железа при целиакии снижено за счет уменьшения абсорбционной поверхности атрофичной слизистой оболочки тонкой кишки, что является основным фактором анемии. Помимо этого, эрозивные процессы и новообразования желудочно-кишечного тракта при осложненном течении целиакии могут стать дополнительным этиологическим фактором анемии при развитии кровотечений [8, 17, 19]. Также при целиакии может иметь место нарушение экспрессии белков, значимых для абсорбции железа: двухвалентного металло-транспортера-1 (ДМТ-1) и ферропортина, гепестина, мРНК рецептора ферритина. Так, снижение уровня сывороточного железа и повышение экспрессии ферритина наблюдается как у пациентов с целиакией, так и в контрольной группе с железодефицитом [5], а экспрессия ДМТ-1 и ферропортина повышена у пациентов с целиакией как с железодефицитом, так и без такового [20]. Данные факторы могут играть роль в патогенезе самой целиакии. Обнаружено, что глютен может проникать в организм с помощью рецепторов трансферрина на энтероцитах, экспрессия которых повышается при железодефиците [10]. Целиакия — это аутоиммунное заболевание, в ак-

тивную фазу которого наблюдается хроническое воспаление слизистой оболочки тонкой кишки. Цитокины и белки острой фазы играют важную роль в патогенезе анемии хронического заболевания. Изменения в метаболизме железа через молекулы гепсидина и ферритина могут способствовать развитию как железодефицитной анемии (ЖДА), так и анемии хронического воспаления дополнительно.

Анемия, связанная с аутоиммунным гастритом (АГ), при целиакии не описана. В то же время имеются единичные сообщения о наличии АГ у больных с целиакией [1, 2].

*Цель исследования* — оценить гастроинтестинальные факторы риска анемии у детей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 176 детей от 3 до 16 лет. Первую группу составили 58 детей с впервые выявленной целиакией, не соблюдающих БГД. Во вторую группу вошли 49 больных целиакией, находящихся на БГД. В третью группу сравнения вошли 69 детей с хроническим гастритом без целиакии.

Все пациенты обследовались по единому протоколу. Диагноз «целиакия» устанавливался на основании «Федеральных клинических рекомендаций по оказанию медицинской помощи детям с целиакией» Министерства здравоохранения РФ и Союза педиатров от 2015 г. [14], Руководства по целиакии ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) от 2012 г. [15]: проводился анализ клинико-anamnestических данных, учитывалось наличие положительных специфических антител к деамидированным пептидам глина IgG, IgA, к тканевой транслугтаминазе-2 IgG, IgA. Было выполнено HLA-генотипирование для обнаружения ассоциированных с целиакией *DQ2* и *DQ8* генов. Всем пациентам проводилось морфометрическое исследование слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (СОДПК). Обнаружение атрофии в степени не менее чем Marsh 3a свидетельствовало в пользу целиакии. Также на основании всех вышеупомянутых согласительных документов [15] диагноз «цели-

акция» был исключен у больных группы сравнения. Диагноз «хронический гастрит» всем участникам исследования верифицирован морфологически. Биоптаты слизистой оболочки фундального и антрального отделов желудка получены при эзофагогастродуоденоскопии, проводимой аппаратом Evis Exera II «OLYMPUS» типа HGi 180 (Япония) по стандартной методике. Эндоскопическая и гистологическая оценка слизистой оболочки желудка осуществлялась по Сиднейской системе. Определение уровня гемоглобина (г/л), эритроцитов ( $10^{12}$ /л), показателей MCV (средний корпускулярный объем, фл.), MCH (количество гемоглобина в эритроците, ед.), MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците, пг) входило в общеклиническое обследование. Антитела (IgG) к внутреннему фактору Кастла определяли в плазме крови методом иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) на стандартном фотометре с помощью наборов фирмы «EUROIMMUN» Medizinische Labordiagnostica AG, Германия, у 140 детей. Согласно инструкции, отрицательный результат составляет 0–20 у.е./мл, положительный >20 у.е./мл.

Статистический анализ произведен с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Средний уровень антител рассчитывался с 95 % доверительным интервалом (ДИ), с указанием верхней и нижней границ, медианы, среднеквадратичного отклонения. Для сравнения средних применялся *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок (значимость двухсторонняя,  $p < 0,05$ ) и *U*-критерий Манна–Уитни. Учитывались критерии равенства дисперсий Ливиня и критерии нормального распределения Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для анализа эндоскопического и морфологического исследований в группах использовался точный критерий Фишера (значимость  $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анемия в группе 1 была диагностирована в 18,9 случаев, в группе 2 наблюдалась в 2,0 % и не встречалась в группе 3 — 0,0 % ( $p_{1,2} = 0,017$ ;  $p_{1,3} = 0,001$ ;  $p_{2,3} = 0,261$ ). Среди больных анемией наблюдалась гипохромная, микроцитарная анемия, преимущественно легкой степени тяжести, со средним уровнем гемоглобина  $97,88 \pm 8,6$  г/л. Только у одного больного в группе 1 была анемия средней степени тяжести с уровнем гемоглобина 74 г/л. У данного ребенка была атипичная целиакия с единственной жалобой — рецидивирующая железодефицитная анемия. Средний уровень эритроцитов среди больных анемией составил  $3,66 \pm 0,52 \cdot 10^{12}$  л; MCV —  $77,63 \pm 1,09$  фл.; MCH —  $26,50 \pm 0,77$  ед.; MCHC —  $32,00 \pm 0,89$  пг.

Средний уровень гемоглобина был наиболее низким в группе 1 со статистически значимыми различиями по сравнению с группами 2 и 3 и наибольшим в группе 3 со статистически значимой разницей по отношению к группам 1 и 2. Данные представлены в табл. 1.

Среднее содержание эритроцитов значимо отличалось во всех группах и было более низким в группе 1 со статистически значимой разницей по отношению к группам 2 и 3. Данные представлены в табл. 2.

Средний уровень MCV эритроцитов не различался статистически значимо:  $83,60 \pm 0,90$  фл. в группе 1,  $83,95 \pm 1,70$  фл. в группе 2,  $85,13 \pm 1,73$  фл. в группе 3 ( $p_{1,2} = 0,848$ ;  $p_{1,3} = 0,180$ ;  $p_{2,3} = 0,416$ ). Средний уровень MCH не различался в группах:  $28,24 \pm 0,61$  ед. в группе 1,  $28,51 \pm 0,58$  ед. в группе 2,  $28,05 \pm 0,45$  ед. в группе 3 ( $p_{1,2} = 0,864$ ;  $p_{1,3} = 0,663$ ;  $p_{2,3} = 0,835$ ). Средний уровень MCHC отличался статистически значимо для групп 1 и 3:  $32,51 \pm 0,44$  ед. в группе 1,

Таблица 1 / Table 1

Средний уровень гемоглобина в группах  
The mean level of hemoglobin in groups

Группы / Groups	Гемоглобин г/л* / Hemoglobin g/l*	Ср. кв. отклонение / Standard deviation	<i>t</i> ** Коэффициент Стьюдента / Student's <i>t</i> -test
Группа 1 / Group 1	$114,71^{120,10}_{125,50}$	16,64	$p_{1,2} = 0,013$ $p_{1,3} = 0,000$ $p_{2,3} = 0,083$
Группа 2 / Group 2	$124,37^{128,74}_{133,10}$	14,01	
Группа 3 / Group 3	$130,12^{133,78}_{137,43}$	10,80	

Примечание. \*Уровень гемоглобина представлен средним значением с указанием верхней и нижней границ, среднеквадратичного отклонения с 95 % доверительным интервалом. \*\*Равенство дисперсий проверено критерием Ливиня, при парном сравнении использовался критерий Стьюдента.

Note. The hemoglobin level is represented in mean value with upper and lower limits, a standard deviation with a 95% confidence interval. Levene's Test for equality of variances and Student's *t*-test for paired comparison were used.

33,31 ± 0,57 пг в группе 2, 33,56 ± 0,53 пг в группе 3 ( $p_{1,2} = 0,051$ ;  $p_{1,3} = 0,007$ ;  $p_{2,3} = 0,6$ ).

Корреляционный анализ уровня гемоглобина и морфологических показателей СОДПК среди исследуемых больных выявил обратную умеренную корреляционную связь уровня гемоглобина со степенью атрофии СОДПК по Marsh, глубиной крипт, и умеренную прямую корреляционную связь с отношением ворсина: крипта СОДПК и с высотой ворсин СОДПК. Данные представлены в табл. 3.

При анализе линейной корреляционной связи между уровнем гемоглобина и показателями слизистой оболочки желудка выявлена умеренная прямая связь между уровнем гемоглобина и количеством париетальных клеток в слизистой оболочке дна желудка. Данные представлены в табл. 4.

При анализе линейной корреляционной связи между уровнем гемоглобина и показателями пептической функции желудка в группах статистически значимой связи не получено. Получе-

на значительная обратная корреляционная связь между уровнем гемоглобина и уровнем антител к фактору Кастла в группе 1. При анализе всех групп вместе выявлена слабая прямая статистически значимая корреляционная связь уровня гемоглобина и пепсиногена I и слабая отрицательная обратная статистически значимая связь с уровнем антител к фактору Кастла. Данные представлены в табл. 5.

При этом средний уровень антител к фактору Кастла в группах статистически не отличался: в группе 1 —  $4,06_{2,53}^{5,54}$ , в группе 2 —  $3,12_{1,83}^{4,41}$ , в группе 3 —  $8,03_{1,37}^{17,42}$  ( $p_{1,2} = 0,347$ ;  $p_{1,3} = 0,464$ ;  $p_{2,3} = 0,368$ ). Повышенный отмечался в 4,76 % в группе 1, в 4,4 % в группе 3 и во второй группе таких больных не было — 0 % ( $p_{1,2} = 0,083$ ;  $p_{1,3} = 0,945$ ;  $p_{2,3} = 0,096$ ). Частота выявления хеликобактериоза гистологически была одинакова во всех изучаемых группах: в группе 1 — 63,8 %, в группе 2 — 53,1 %, в группе 3 — 68,1 ( $p_{1,2} = 0,387$ ;  $p_{1,3} = 0,954$ ;  $p_{2,3} = 0,420$ ).

Таблица 2 / Table 2

Средний уровень эритроцитов в группах  
The mean level of erythrocytes in groups

Группа / Group	Эритроциты $10^{12}$ л* / Erythrocytes $10^{12}$ l*	Ср. кв. отклонение / Standard deviation	U-критерий** Манна–Уитни / Mann–Whitney U-test
Группа 1 / Group 1	$4,16_{3,97}^{4,35}$	0,59	$p_{1,2} = 0,002$ $p_{1,3} = 0,000$ $p_{2,3} = 0,016$
Группа 2 / Group 2	$4,54_{3,38}^{4,70}$	0,50	
Группа 3 / Group 3	$4,82_{4,67}^{4,97}$	0,36	

Примечание. \*Уровень гемоглобина представлен средним значением с указанием верхней и нижней границ, среднеквадратичного отклонения с 95 % доверительным интервалом. \*\*Равенство дисперсий проверено критерием Ливиня, при парном сравнении использовался критерий Манна–Уитни.

Note. \*The hemoglobin level is represented in mean value with upper and lower limits, a standard deviation with a 95% confidence interval. \*\*Levene's Test for equality of variances and Mann–Whitney U-test for paired comparison were used.

Таблица 3 / Table 3

Анализ линейной корреляционной связи уровня гемоглобина и морфологических показателей слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки

Analysis of the linear correlation of hemoglobin level and morphological parameters of the duodenal mucosa

Показатель / Parameter	Коэффициент Пирсона / Pearson's coefficient	$p^*$	Коэффициент Спирмена / Spearman's coefficient	$p^*$
Степень атрофии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки по Marsh / The Marsh degree of duodenal mucosa atrophy	—	—	—0,331	0,000
Высота ворсин / Villus height	0,354	0,000	0,366	0,000
Глубина крипт / Crypt depth	—0,380	0,000	—0,439	0,000
Отношение ворсина: крипта / Ratio villus: crypt	0,413	0,000	0,417	0,000

Примечание. Использованы выборочный коэффициент Пирсона и ранговый коэффициент Спирмена. \* $p$  — значимость двусторонняя. Значения модуля коэффициента корреляции и качественная характеристика линейной связи.  $|r| \leq 0,3$  — слабая,  $0,3 < |r| \leq 0,5$  — умеренная,  $0,5 < |r| \leq 0,7$  — значительная,  $0,7 < |r| \leq 0,9$  — сильная,  $0,9 < |r| \leq 1$  — очень сильная.

Note. Pearson's linear coefficient Spearman's rank correlation coefficient were used. \* $p$  — bilateral significance. The values of the modulus of the correlation coefficient and Linear quality characteristic:  $|r| \leq 0,3$  weak,  $0,3 < |r| \leq 0,5$  moderate,  $0,5 < |r| \leq 0,7$  significant,  $0,7 < |r| \leq 0,9$  strong,  $0,9 < |r| \leq 1$  very strong.

Таблица 4 / Table 4

Анализ линейной корреляционной связи уровня гемоглобина и показателей слизистой оболочки тела желудка  
Analysis of the linear correlation of hemoglobin level and indices of the gastric mucosa

Показатель / Parameter	Коэффициент Пирсона / Pearson's coefficient	$p^*$	Коэффициент Спирмена / Spearman's coefficient	$p^*$
Показатели слизистой оболочки дна желудка / Parameters of the gastric fundic mucous membrane				
Толщина слизистой оболочки желудка / The thickness of the gastric mucosa	0,089	0,543	0,091	0,583
Глубина ямок / The depth of gastric pits	-0,112	0,492	-0,174	0,284
Длина желез / The glands length	0,197	0,222	0,159	0,328
Высота покровного эпителия / The height of the integumentary epithelium	0,230	0,154	0,201	0,214
Высота железистого эпителия / The height of glandular epithelium	-0,101	0,535	-0,141	0,385
Число париетальных клеток / The number of parietal cells	0,304	0,056	0,281	0,079
Показатели слизистой оболочки дна желудка / Parameters of the gastric fundic mucous membrane				
Толщина слизистой оболочки желудка / The thickness of the gastric mucosa	0,227	0,227	0,183	0,334
Глубина ямок / The depth of gastric pits	0,038	0,840	0,059	0,753
Длина желез / The glands length	0,085	0,650	0,114	0,543
Высота покровного эпителия / The height of the integumentary epithelium	-0,039	0,836	0,061	0,746
Высота железистого эпителия / The height of glandular epithelium	0,088	0,642	-0,046	0,807
Число париетальных клеток / The number of parietal cells	0,354	0,037	0,339	0,046

Примечание. Использованы выборочный коэффициент Пирсона и ранговый коэффициент Спирмена.  $p^*$  — значимость двусторонняя. Значения модуля коэффициента корреляции и качественная характеристика линейной связи.  $|r| \leq 0,3$  — слабая,  $0,3 < |r| \leq 0,5$  — умеренная,  $0,5 < |r| \leq 0,7$  — значительная,  $0,7 < |r| \leq 0,9$  — сильная,  $0,9 < |r| \leq 1$  — очень сильная.

Note. Pearson's linear coefficient Spearman's rank correlation coefficient were used  $p^*$ , bilateral significance. The values of the modulus of the correlation coefficient and Linear quality characteristic:  $|r| \leq 0,3$  weak,  $0,3 < |r| \leq 0,5$  moderate,  $0,5 < |r| \leq 0,7$  significant,  $0,7 < |r| \leq 0,9$  strong,  $0,9 < |r| \leq 1$  very strong.

Таблица 5 / Table 5

Анализ линейной корреляционной связи уровня гемоглобина и показателей пептической функции желудка, уровня антител к фактору Кастла

Analysis of the linear correlation between the level of hemoglobin and parametrs of peptic function of the stomach and the level of antibodies to Castle's intrinsic factor

Показатель / Parameter	Коэффициент Пирсона / Pearson's coefficient	$p^*$	Коэффициент Спирмена / Spearman's coefficient	$p^*$
Группа 1 / Group 1				
Пепсиноген I / Pepsinogen I	0,276	0,172	0,268	0,186
Пепсиноген II / Pepsinogen II	0,001	0,998	-0,216	0,289
Пепсиноген I / Пепсиноген II Pepsinogen I / Pepsinogen II	0,276	0,172	0,271	0,181
Антитела к фактору Кастла / Antibodies to Castle's intrinsic factor	-0,529	0,006	-0,418	0,034



Продолжение табл. 5 / Table 5 (continued)

Показатель / Parameter	Коэффициент Пирсона / Pearson's coefficient	$p^*$	Коэффициент Спирмена / Spearman's coefficient	$p^*$
Группа 2 / Group 2				
Пепсиноген I / Pepsinogen I	0,273	0,177	0,328	0,102
Пепсиноген II / Pepsinogen II	0,222	0,276	0,349	0,081
Пепсиноген I / Пепсиноген II Pepsinogen I / Pepsinogen II	–0,140	0,494	–0,146	0,477
Антитела к фактору Кастла / Antibodies to Castle's intrinsic factor	–0,238	0,242	–0,385	0,052
Группа 3 / Group 3				
Пепсиноген I / Pepsinogen I	0,076	0,662	–0,056	0,748
Пепсиноген I / Пепсиноген II Pepsinogen I / Pepsinogen II	0,211	0,224	0,101	0,563
Пепсиноген I / Пепсиноген II Pepsinogen I / Pepsinogen II	–0,229	0,185	–0,255	0,139
Антитела к фактору Кастла / Antibodies to Castle's intrinsic factor	0,042	0,813	–0,052	0,768
Среди всех исследуемых больных / In all studied patients				
Пепсиноген I / Pepsinogen I	0,243	0,024	0,190	0,078
Пепсиноген II / Pepsinogen II	0,133	0,218	0,109	0,316
Пепсиноген I / Пепсиноген II Pepsinogen I / Pepsinogen II	0,049	0,650	–0,040	0,710
Антитела к фактору Кастла / Antibodies to Castle's intrinsic factor	–0,012	0,913	–0,280	0,009

*Примечание.* Использованы выборочный коэффициент Пирсона и ранговый коэффициент Спирмена.  $p^*$  — значимость двусторонняя. Значения модуля коэффициента корреляции и качественная характеристика линейной связи:  $|r| \leq 0,3$  — слабая,  $0,3 < |r| \leq 0,5$  — умеренная,  $0,5 < |r| \leq 0,7$  — значительная,  $0,7 < |r| \leq 0,9$  — сильная,  $0,9 < |r| \leq 1$  — очень сильная.

*Note.* Pearson's linear coefficient Spearman's rank correlation coefficient were used.  $p^*$ , bilateral significance. The values of the modulus of the correlation coefficient and Linear quality characteristic:  $|r| \leq 0,3$  weak,  $0,3 < |r| \leq 0,5$  moderate,  $0,5 < |r| \leq 0,7$  significant,  $0,7 < |r| \leq 0,9$  strong,  $0,9 < |r| \leq 1$  very strong.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, мальабсорбция железа у пациентов с целиакией, не соблюдающих БГД, приводит к анемии [9]. В нашем исследовании распространенность анемии среди детей, не получающих БГД, составила 18,9 % и была значительно выше как в сравнении с детьми с целиакией, получающими БГД не менее года, так и с контрольной группой. В сравнении с другими исследованиями частота анемии оказалась низкой, но не наименьшей из описанных в литературе. Данный показатель близок к таковому среди детей Финляндии, согласно исследованию 2017 г. (распространенность 18 %) [22]. Наибольшая частота анемии до 85 % описана в Индии [16, 21], в то время как в развитых странах Европы и США этот показатель составляет 20 % [11, 18]. Авторы отмечают, что данный показатель зависит от экономической ситуации, и частота анемии отражает различия в клинической картине целиакии. В развивающихся странах распространенность тяжелых форм целиакии выше, и, в основном, выявляются типичные формы с гастроинтестинальными симптомами, в то время как в развитых странах пре-

обладает выявление атипичных форм. В исследованиях было показано, что пациенты с целиакией в сочетании с анемией (как взрослые, так и дети) демонстрирует более высокий уровень аутоантител и более выраженную степень атрофии СОДПК, чем пациенты без анемии [3, 22]. В нашем исследовании показана корреляционная взаимосвязь уровня гемоглобина как со степенью атрофии СОДПК, так и со всеми ключевыми показателями, характеризующими атрофию: высота ворсин, глубина крипт и их соотношение. Полученные данные подтверждают значение мальабсорбции в развитии анемии.

Известно, что целиакия сопровождается аутоиммунным поражением желудка [1, 2, 23–25]. Аутоиммунный гастрит (АИГ) является известной причиной пернициозной анемии у лиц среднего и пожилого возраста и обычно проявляется дефицитом кобаламина и мегалобластной анемией. Однако недавно была описана роль железодефицитной анемии как признанного осложнения ахлоргидрии. Также описана связь хеликобактериоза с железодефицитной анемией [26]. Выявлено, что у детей при АИГ чаще имеет место железодефицитная анемия, в то время

как для взрослых и пожилых больных наиболее распространенным гематологическим состоянием является пернициозная анемия [6, 12, 13]. В то же время популяционных исследований о распространенности АИГ среди детей с целиакией не проводилось. Несмотря на то что целиакия является системным аутоиммунным заболеванием, частота АИГ в нашем исследовании не превышала контрольную группу. Однако среди пациентов с впервые выявленной целиакией была обнаружена статистически значимая обратная корреляционная взаимосвязь уровня антипариетальных антител с уровнем гемоглобина. Помимо этого, уровень гемоглобина показал прямую корреляционную зависимость с количеством париетальных клеток. Частота выявления хеликобактериоза гистологически была одинакова во всех изучаемых группах.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, помимо мальабсорбции возможной причиной анемии у детей с целиакией может являться АГ как дополнительный фактор риска. Требуется дальнейшие исследования с большим количеством участников, определением различных видов антипариетальных антител и показателей обмена железа для оценки степени выраженности железодефицита и нормализации его показателей на фоне применения диеты.

## ЛИТЕРАТУРА

- Новикова В.П., Шаповалова Н.С., Ревнова М.О., и др. Желудок как орган-мишень целиакии // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 4. – С. 64–72. [Novikova VP, Shapovalova NS, Revnova MO, et al. The stomach as the target organ of celiac disease. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(4):64-72. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PED9464-72>.
- Ревнова М.О., Новикова В.П., Шаповалова Н.С., и др. Распространенность аутоиммунного гастрита у детей с целиакией по данным ИФА и реакции непрямой иммунофлюоресценции // Вопросы детской диетологии. – 2017. – Т. 15. – № 2. – С. 55–56. [Revnova MO, Novikova VP, Shapovalova NS, et al. Rasprostranennost' autoimmunnogo gastrita u detey s tseliakiey po dannym IFA i reaktsii nepryamoy immunofluorestsentsii. *Problems of pediatric nutrition*. 2017;15(2):55-56. (In Russ.)]
- Abu Daya H, Lebwohl B, Lewis SK, Green PH. Celiac disease patients presenting with anemia have more severe disease than those presenting with diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(11):1472-1477. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.05.030>.
- Annibale B, Capurso G, Chistolini A, et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med*. 2001;111(6):439-445. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(01\)00883-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(01)00883-x).
- Barisani D, Parafioriti A, Bardella MT, et al. Adaptive changes of duodenal iron transport proteins in celiac disease. *Physiol Genomics*. 2004;17(3):316-325. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00211.2003>.
- Gonçalves C, Oliveira ME, Palha AM, et al. Autoimmune gastritis presenting as iron deficiency anemia in childhood. *World J Gastroenterol*. 2014;20(42):15780-6. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i42.15780>.
- Ertekin V, Tozun MS, Küçük N. The prevalence of celiac disease in children with iron-deficiency anemia. *Turk J Gastroenterol*. 2013;24(4):334-338. <https://doi.org/10.4318/tjg.2013.0529>.
- Fine KD. The prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac sprue. *N Engl J Med*. 1996;334(18):1163-1167. <https://doi.org/10.1056/NEJM199605023341804>.
- Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood*. 2007;109(2):412-421. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-031104>.
- Harel E, Rubinstein A, Nissan A, et al. Enhanced transferrin receptor expression by proinflammatory cytokines in enterocytes as a means for local delivery of drugs to inflamed gut mucosa. *PLoS One*. 2011;6(9):e24202. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024202>.
- Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, et al. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Hematol*. 2007;82(11):996-1000. <https://doi.org/10.1002/ajh.20996>.
- Hershko C, Hoffbrand AV, Keret D, et al. Role of autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori* and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Haematologica*. 2005;90:585-595.
- Hershko C, Ronson A, Souroujon M, et al. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood*. 2006;107(4):1673-1679. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-09-3534>.
- Боровик Т.Э., Захарова И.Н., Потапов А.С., и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией. – 2015. – 22 с. [Borovik TE, Zakharova IN, Potapov AS, et al. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoy pomoshchi detyam s tseliakiey. 2015. 22 p. (In Russ.)]
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabj IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of

- Coeliac Disease. *JPGN*. 2012;54(1):136-160. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821a23d0>.
16. Kochhar R, Jain K, Thapa BR, et al. Clinical presentation of celiac disease among pediatric compared to adolescent and adult patients. *Indian J Gastroenterol*. 2012;31(3):116-120. <https://doi.org/10.1007/s12664-012-0198-9>.
  17. Kosnai I, Kuitunen P, Siimes MA. Iron deficiency in children with coeliac disease on treatment with gluten-free diet. Role of intestinal blood loss. *Arch Dis Child*. 1979;54(5):375-378.
  18. Sanders DS, Hurlstone DP, Stokes RO, et al. Changing face of adult coeliac disease: experience of a single university hospital in South Yorkshire. *Postgrad Med J*. 2002;78(915):31-33. <https://doi.org/10.1136/pmj.78.915.31>.
  19. Shamir R, Levine A, Yalon-Hacohen M, et al. Faecal occult blood in children with coeliac disease. *Eur J Pediatr*. 2000;159(11):832-834. <https://doi.org/10.1007/pl00008348>.
  20. Sharma N, Begum J, Eksteen B, et al. Differential ferritin expression is associated with iron deficiency in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(7):794-804. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328308676b>.
  21. Singh P, Arora S, Makharia GK. Presence of anemia in patients with celiac disease suggests more severe disease. *Indian J Gastroenterol*. 2014;33(2):161-164. <https://doi.org/10.1007/s12664-013-0423-1>.
  22. Rajalahti T, Repo M, Kivelä L, et al. Anemia in Pediatric Celiac Disease: Association With Clinical and Histological Features and Response to Gluten-free Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(1):e1-e6. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001221>.
  23. Novikova VP, Shapovalova NS, Revnova MO, et al. Anti-parietal cell antibodies in children with celiac disease. Gluten free diet effect. *Arch Dis Child*. 2019;104(S3): A21. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-epa.48>.
  24. Novikova VP, Revnova MO, Shapovalova NS, et al. Prevalence of autoimmune gastritis in children with celiac disease according to enzyme-linked immunosorbent assay and indirect immunofluorescence reaction. *Arch Dis Child*. 2017;102(S2): A127. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313273.327>.
  25. Novikova VP, Revnova MO, Shapovalova NS, et al. Atrophic gastritis in children with celiac disease. *Cogent Med*. 2016;3(5):1265203. <https://doi.org/10.1080/2331205X.2016.1265203>.
  26. Gurova M, Novikova VP. Peculiarities of iron deficiency anemia associated with helicobacter pylori infection in children. *United European Gastroenterol J*. 2015;3(5S): A321.

## ◆ Информация об авторах

Наталья Сергеевна Шаповалова — младший научный сотрудник, Научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: [natasunday@mail.ru](mailto:natasunday@mail.ru).

Валерия Павловна Новикова — д-р. мед. наук, профессор, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: [novikova-vp@mail.ru](mailto:novikova-vp@mail.ru).

Мария Олеговна Ревнова — д-р. мед. наук, профессор, заведующая, кафедра поликлинической педиатрии им. А.Ф. Тура. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: [revnoff@mail.ru](mailto:revnoff@mail.ru).

Ольга Петровна Гурина — канд. мед. наук, профессор, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: [olgurina@yandex.ru](mailto:olgurina@yandex.ru).

Елена Александровна Дементьева — младший научный сотрудник, Научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: [zorraz2@yandex.ru](mailto:zorraz2@yandex.ru).

Ксения Алексеевна Кликунова — канд. физ.-мат. наук, доцент, кафедра медицинской физики. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: [kliksa@gmail.com](mailto:kliksa@gmail.com).

## ◆ Information about the authors

Natalia S. Shapovalova — Junior Researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: [natasunday@mail.ru](mailto:natasunday@mail.ru).

Valeriya P. Novikova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: [novikova-vp@mail.ru](mailto:novikova-vp@mail.ru).

Maria O. Revnova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of Outpatient Pediatrics Department named after Academician A.F. Tour. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: [revnoff@mail.ru](mailto:revnoff@mail.ru).

Olga P. Gurina — MD, PhD, Senior Researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: [olgurina@yandex.ru](mailto:olgurina@yandex.ru).

Elena A. Dementieva — Junior Researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: [zorraz2@yandex.ru](mailto:zorraz2@yandex.ru).

Ksenia A. Klikunova — PhD, Associate Professor, Department of Medical Physics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: [kliksa@gmail.com](mailto:kliksa@gmail.com).