

целиакии принадлежит глиадину - фракции глютена - специфического белка злаковых. Патогенез за-

УДК: 616.34-008.314.4

Проблема целиакии в Крыму

И.Л. Кляритская, И.А. Иськова

Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: целиакия, серологическая диагностика, морфологическая диагностика, аглютенная диета

Целиакия (глутеновая энтеропатия, глутеновая болезнь) – это хроническое генетически детерминированное заболевание, характеризующееся поражением тонкой кишки с развитием гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки вследствие непереносимости специфического белка злаковых – глютена.

Исторические аспекты

Исторически первое упоминание о целиакии можно встретить во втором столетии новой эры - Aretaeus Cappadocian описывает у детей хронические поносы, истощение, отставание в физическом развитии и дает название болезни – Morbus coeliacus. В 1888 г. Samuel Gee дает первое классическое описание глутеновой энтеропатии у детей, отмечает большое значение диеты в лечении данных пациентов и подверженность данной болезни разных возрастных групп. В 1924 г. Naas впервые подробно описывает банановую диету (исключались все злаковые

и картофель, основным источником питания были бананы), которую использует в лечении целиакии, и которая приводит к значительному улучшению состояния пациентов. Во время II Мировой Войны голландский педиатр Dicke отмечает связь между дефицитом хлебных злаков и улучшением состояния пациентов с глутеновой энтеропатией. В 1950г. в диссертации посвященной целиакии он впервые указывает на этиологический фактор данного заболевания – спирторастворимую фракцию глютена, специфического белка содержащегося в пшенице, ячмене, ржи, овсе. В 1952 г. G. Melver и French успешно применяют аглютенную диету в лечении целиакии, тем самым подтверждая правильность предположения Dicke. В 1954 г. Paulley впервые описывает характерные гистологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки. 1958 год - Berger обнаруживает и описывает первый серологический маркер целиакии, антитела к глиадину, и тем самым дает мощный толчок для интенсивного выявления

и изучения целиакии.

Распространенность

Не так давно считалось, что целиакия - болезнь европейцев и встречается с частотой от 1:1000 до 1:6000. Но с бурным развитием иммунологической диагностики представления о распространенности глутеновой энтеропатии значительно изменились. Массовые скрининговые исследования с последующим гистологическим исследованием биоптатов показали, что частота встречаемости целиакии 1:150-1:300. Таким образом, оказалось, что целиакию можно считать довольно распространенным заболеванием. Необходимо отметить, что классическая целиакия встречается редко. В большинстве случаев манифестируют внекишечные проявления: железодефицитная анемия, герпетический дерматит, афтозный стоматит, бесплодие, остеопороз, низкорослость и др.

Патогенез

Ведущая роль в этиологии

болевание до конца не выяснен. торые определяют гиперчувствительная и манная каши. Характерны-

Таблица 1.

Клинические проявления целиакии. (Alessio Fasano, Carlo Catassi. *Gastroenterology* 2001;120:638-651)

Типичные симптомы	Атипичные симптомы:	Ассоциированные заболевания:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Хроническая диарея. 2. Отставание в росте и дефицит массы тела. 3. Метеоризм. 	<p><u>Вторичные, по отношению к мальабсорбции:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. сидеропеническая анемия. 2. низкорослость 3. остеопения 4. рецидивирующие аборт 5. стеатоз печени 6. рецидивирующая абдоминальная боль <p><u>Независимые от мальабсорбции:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. герпетический дерматит 2. гипоплазия зубной эмали 3. атаксия 4. алопеция 5. первичный билиарный цирроз 6. изолированная гипертрансаминаземия 7. рецидивирующий афтозный стоматит 8. миастения Гравис 9. рецидивирующий перикардит 10. псориаз 11. полинейропатия 12. эпилепсия 13. васкулиты 14. дилатационная кардиомиопатия 15. гипо / гипertiриозидизм. <p>И др.</p>	<p><u>Вероятно глютен зависимые:</u></p> <p>ИЗСД Аутоиммунный тиреоидит Аутоиммунный гепатит Синдром Шагрена Болезнь Аддисона Аутоиммунный атрофический гастрит</p> <p><u>Глютен не зависимые:</u></p> <p>Синдром Дауна Синдром Тернера Синдром Вильямса Дефицит IgA.</p>

Существует несколько основных теорий патогенеза глютеновой энтеропатии:

1) Теория ферментной недостаточности тонкой кишки. Данная теория предполагает наличие генетически детерминированного дефекта дипептидаз энтероцита, вследствие чего нарушается расщепление глиадины, который в нерасщепленном виде повреждает слизистую оболочку тонкой кишки;

2) Теория врожденного дефекта мембран энтероцитов. Согласно данной гипотезе предполагается наличие врожденного дефекта мембран энтероцитов, который приводит к аномальному связыванию глиадины;

3) Теория первичного нарушения иммунного ответа. В последние годы появилось множество работ, в которых обсуждаются иммунные механизмы патогенеза целиакии., согласно которым глиадин связывается со специфическими рецепторами энтероцитов, детерминированными генами HLA а также генами, ко-

тельность к глютену. Затем глютен передается на межэпителиальные лимфоциты и лимфоциты собственной пластинки слизистой оболочки. Установлено, что главная роль в индукции повреждений тонкой кишки принадлежит Т-лимфоцитам, которые распознают пептиды глиадины, относящиеся к DQ-молекулам и обладающие свойствами антигена. Узнавание антигена приводит к увеличению продукции Т-лимфоцитами цитокинов и повреждению последними энтероцитов ворсинок.

Клиническая картина

Клинические проявления целиакии довольно разнообразны. Типичная «классическая» форма глютеновой энтеропатии в настоящее время встречается довольно редко. Как правило, болезнь манифестирует после введения прикормов, в состав которых входят глютенсодержащие продукты, а именно смеси с пшеничной мукой, хлебобулочные продукты, овся-

ми симптомами являются диарея с полифекацией, стеаторея, снижение массы тела, увеличение окружности живота, снижение мышечного тонуса, отставание темпов психомоторного развития.

В большинстве случаев целиакия протекает скрыто – это так называемая атипичная (скрытая) форма целиакии. В данном случае обращают на себя внимание внекишечные проявления глютеновой энтеропатии (таблица 1), такие как железодефицитная анемия, синдром хронической усталости, рецидивирующий афтозный стоматит, бесплодие, артралгии, герпетический дерматит и др. Чаще всего внекишечные проявления целиакии манифестируют к 20-50 годам, но и тогда в подавляющем большинстве не ассоциируются с данной формой глютеновой энтеропатии.

Необходимо также обратить внимание и на латентную форму целиакии, при которой клинические признаки заболевания отсутствуют и которая подтверждается только при серологическом об-

следовании, что часто наблюдается у ближайших родственников больных с целиакией с частотой 1:10 по данным M.N.Marsh (1990).

Целиакия генетически детерминированное заболевание и относится к нарушению структуры HLA-области на хромосоме 6. На генетическом уровне целиакия взаимосвязана с рядом заболеваний, таких как сахарный диабет I типа, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный атрофический гастрит и др., поскольку антигены основного комплекса гистосовместимости, отвечающие за развитие данных заболеваний находятся на одном локусе и передаются чаще всего сцеплено. Эти заболевания относятся к так называемым ассоциированным заболеваниям (таблица 1).

Осложнения целиакии многочисленны и опасны. У больных с не леченой целиакии могут развиваться тяжелые нарушения питания, вплоть до кахексии. К осложнениям глютенной энтеропатии можно отнести развитие злокачественных опухолей, а в первую очередь лимфом тонкой кишки, развитие скрытых кишечных кровотечений, а так же повышение

риска возникновения аутоиммунной патологии.

Риск озлокачествления особенно велик у больных, не соблюдающих строгую аглутеновую диету. Важно отметить, что аглутеновая диета, продолжающаяся свыше 5 лет, снижает риск развития лимфомы до популяционного. Учитывая данные эпидемиологических исследований, которые показали, что лимфома и рак тонкой кишки в 83 – 250 раз чаще развивается у больных с целиакией, чем в общей популяции, необходимо отметить бесспорную важность своевременной диагностики и лечения данного заболевания.

Диагностика

«Золотым стандартом» в диагностике целиакии несомненно является биопсия тонкой кишки с последующим гистологическим исследованием. Необходимо отметить, что при заборе материала большую роль играет место биопсии. Рекомендуется проводить забор биопсийного материала из залуковичного пространства двенадцатиперстной кишки, поскольку в луковиче может наблюдаться атрофия ворсин другой этиологии. Характерными гистологическими признаками целиакии являются диффузные изменения слизистой оболочки тонкой кишки в виде субтотальной или тотальной

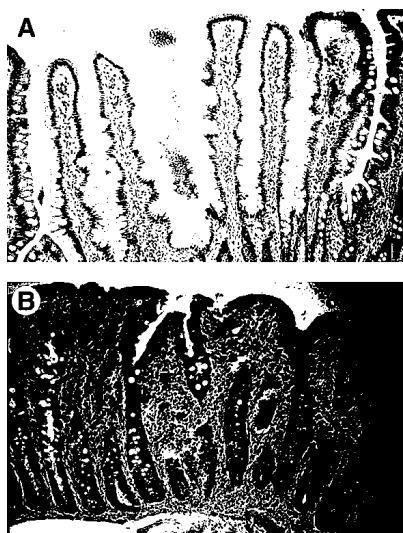
атрофии (рис. №1), для которой характерно выраженное укорочение или полное исчезновение ворсинок, сопровождающееся увеличением глубины крипт и уменьшением количества бокаловидных клеток, а также межэпителиальная лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки.

Как было уже выше сказано - клиническая картина целиакии крайне вариабельна. Существование атипичной и латентной формы целиакии требуют использования скрининговых методов диагностики, тогда как дуоденоскопию с биопсией нельзя рассматривать как скрининговый метод исследования ввиду его инвазивности и достаточной трудоемкости. Благодаря появлению серологических маркеров значительно облегчилась диагностика как классической, так и атипичной форм целиакии. В качестве серологических маркеров глютенной энтеропатии используются антиглиадиновые антитела, антиэндомизиальные антитела, а также антитела к тканевой трансглутаминазе. Выше перечисленные серологические маркеры обладают различной специфичностью и чувствительностью (таблица 2).

В настоящее время максимальными показателями чувстви-

Рис. 1.

Гистологическая картина слизистой оболочки тонкого кишечника у здорового человека (А) и у больного с целиакией (В).



Чувствительность и специфичность серологических маркеров при целиакии у взрослых

Таблица 2.

Антитела	Чувствительность	Специфичность
EMA	97%	98%
Ig G AGA	88%	92%
IgA AGA	52%	94%
Anti- tTG	90%	96%

Примечание.

EMA- эндомизиальные антитела, AGA- антиглиадиновые антитела.

Anti- tTG - антитела к тканевой трансглутаминазе.

Демографические показатели

Исследуемая группа		Основной диагноз количество, (%)	Сопутствующие заболевания количество, (%)	Методы обследования
Общее кол-во	40 больных	<ul style="list-style-type: none"> хр. Панкреатит - 24 (60 %) синдром раздраженного кишечника -12 (30 %) сахарный диабет I типа – 4 (10 %) 	<ul style="list-style-type: none"> хр. железодефицитная анемия - 35(85 %) дерматит неясного генеза-2 (5 %) с-м хронической усталости -12 (30 %) 	-стандартное биохимическое исследование крови -копрологическое исследование -определение фекальной эластазы I -антиглиадиновые, эндомизиальные антитела -ФЭГДС с биопсией -УЗИ органов брюшной полости -Рентгенологическое исследование тонкой и толстой кишки
Муж.	19			
Жен.	21			
возраст	18-85лет			
Возрастные группы		Преобладающие синдромы		
возраст	Кол-во больных	<ul style="list-style-type: none"> хр. Диарея с-м мальабсорбции 		
10-20	2			
20-30	4			
30-40	12			
40-50	8			
50-60	8			
60-70	4			
70-80	-			
80-90	2			

тельности и специфичности обладает методика определения антител к тканевой трансглутаминазе, но наиболее доступными для использования являются антиглиадиновые антитела. По последним данным определение двух серологических маркеров в диагностическом титре позволяет избежать биопсии. Необходимо учесть, что пациенты с целиакией могут иметь изолированный дефицит Ig A и в этом случае рекомендуется перед серологическим исследованием определить уровень сывороточного Ig A, чтобы избежать диагностической ошибки.

Лечение

Первый и самый главный залог успешного лечения глютеновой энтеропатии – это строгое пожизненное соблюдение аглютеновой диеты, то есть исключение из рациона питания продуктов, содержащих глютен, к ним относятся все хлебобулочные и макаронные изделия из пшеницы, ржи, овса, ячменя, колбасы, сосиски,

любые мясные полуфабрикаты, прошедшие переработку, мясные и рыбные консервы, бульонные кубики, некоторые пищевые добавки, йогурты, глазированные сырки, майонез, соки в коробках, кофейный и какао-напитки, пиво, квас, любые конфеты и шоколад, в составе которых содержится солод, вафли, пшеничная мука, мороженое.

Продукты в которых содержится более 1мг глютена на 100 г продукта являются недопустимыми для больных с целиакией.

Больным разрешаются следующие продукты: рис, гречка, кукуруза, просо, пшенная каша, но необходимо тщательное промывание крупы из-за возможности загрязнения в местах изготовления, свежее мясо и рыба любым способом приготовленные, колбаса и сосиски, изготовленные специально для больных с целиакией, к молочным продуктам необходимо относиться с осторожностью поскольку они могут содержать глютен, все фрукты и овощи без ограничения, соки, варенье домашне-

го производства, фруктовый и травяной чай, шоколад и др. кондитерские изделия изготовленные специально для больных с целиакией.

Медикаментозная терапия при целиакии носит вспомогательный характер, но в ряде случаев она жизненно необходима. В основном медикаментозная терапия направлена на коррекцию метаболических нарушений, развившихся на фоне мальабсорбции. Коррекция водно-электролитных нарушений проводится исходя из дефицита воды и электролитов. Базисными растворами для проведения инфузионной терапии являются изотонический раствор хлорида натрия и изотонический раствор глюкозы. Для коррекции уровня калия в крови используют 4-7,5% р-р хлорида калия, в зависимости от его дефицита. Препараты вводят внутривенно капельно, предварительно разведя изотоническим раствором хлорида натрия до концентрации, не превышающей 70 ммоль/л. Так же для целиакии характерны нарушения

Диагностический алгоритм больных с целиакией.

Исследуемая группа		Методы диагностики (количество; %)			
Общее количество пациентов	Пациенты с выявленной целиакией	ФЭГДС с биопсией (морфологическая картина целиакии)	Антиглиадиновые антитела в диагностическом титре (1:40 и >)		Эндомизимальные антитела в диагностическом титре (1:40 и >)
			Ig A	Ig G	
40	3(7,5%)	1(2,5%)	7(17,5%)	7(17,5%)	2(5%)

белкового метаболизма. Характерно снижения уровня общего белка, в первую очередь за счет альбуминов. Кроме того, при тяжелом повреждении кишечной стенки возможно формирование вторичной экссудативной энтеропатии. Показано внутривенное капельное введение 10% раствора альбумина, а при назначении парентерального питания предпочтительнее следует отдавать наборам аминокислот. На фоне выраженной диареи могут назначаться мукоцитопротекторы и препараты, тормозящие моторику (лоперамид). Коррекцию процессов переваривания проводят назначением ферментных препаратов, а с учетом клинических проявлений гиповитаминозов показано парентеральное введение витаминов. Для коррекции вторичных нарушений микрофлоры кишечника рекомендуется назначение пробиотиков.

Диспансерное наблюдение

Пациентам с установленным диагнозом целиакии рекомендуется в течение первых двух лет наблюдаться 1 раз в полгода, затем при условии стойкой ремиссии 1 раз в год. В ходе диспансерного наблюдения рекомендуется проводить следующие обследования: осмотр, контроль массы тела, общий развернутый анализ крови, биохимическое исследование крови, копроцитограмму, а в случае ухудшения состояния больного — эндоскопическое и серологическое обследования. С целью выявления

латентной формы заболевания родственникам больного рекомендуется провести серологическое обследование и в случае обнаружения серологических маркеров в диагностическом титре и выше провести обследование в полном объеме.

Собственные наблюдения

Материал и методы

В исследование были включены 40 пациентов, из них 19 мужчин и 21 женщина в возрасте от 18 до 85 лет с синдромами хронической диареи и мальабсорбции (таблица 3). Среди обследованных 24 (60%) пациента наблюдались по поводу хр.панкреатита, 12 (30%) — по поводу синдрома раздраженного кишечника, 4 (10%) — сахарного диабета I типа. Необходимо отметить, что в данной исследуемой группе 10 (25%) пациентов безуспешно лечились по поводу хронического панкреатита с внешнесекреторной недостаточностью и 7 (17,5%) пациентов по поводу синдрома раздраженной кишки. У 35 (85%) пациентов отмечалась хроническая железодефицитная анемия, у 2-х (5%) — дерматит неясного генеза, 12-и (30%) - синдром хронической усталости. Обследование включало в себя общеклинические и биохимические исследования, копрологическое исследование, иммуноферментное определение методом ELISA фекальной панкреатической эластазы I и антиглиадиновых и эндомизимальных антител, ФЭГДС с био-

псией, забор биопсийного материала проводился из залуковичного пространства двенадцатиперстной кишки, УЗИ органов брюшной полости, рентгенографическое исследование тонкой и толстой кишки.

Полученные результаты

В результате проведенного исследования (таблица 4) из 40 пациентов: у 7 (17,5%) были обнаружены антиглиадиновые антитела в диагностическом титре, у 2-х (5%) - антиглиадиновые и эндомизимальные антитела в диагностическом титре, у 1-го (2,5%) пациента — антиглиадиновые антитела в диагностическом титре в сочетании с классической морфологической картиной целиакии. Необходимо отметить, что у 4-х пациентов наблюдалась нормальная морфологическая картина в сочетании с диагностическим титром антиглиадиновых антител, т.е. наблюдались ложноположительные результаты. Исходя из выше сказанного, диагноз “целиакия” среди исследуемой группы был поставлен 3 пациентам. Таким образом, распространенность целиакии составила 7,5%. Следует отметить, что пациенты с выявленной целиакией безуспешно лечились по поводу хронического панкреатита с внешнесекреторной недостаточностью.

Заключение

1. Для верификации диагноза “целиакия” необходимо сочетание определения антиглиадино-

вых и эндомизимальных антител либо определение любого серологического маркера в сочетании с биопсией тонкой кишки.

2. В группе обследованных пациентов целиакия протекала под маской хронического панкреатита, резистентного к лечению.

3. Распространенность целиакии в Крыму в результате нашего исследования (40 пациентов) составила 7,5 %.

Литература

1. Передерий В.Г., Ткач С.М., Перекрытова Е.А. Диагностическая ценность определения антиглиадиновых антител при целиакии // *Сучасна гастроентерологія*. - 2003. - №2 (12).
2. Парфенов А.И. Глютенная энтеропатия. Целиакия взрослых // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. - 1997. - №3. - С.22-24.
3. Парфенов А.И., Крумс Л.М., Жукова С.Г., Гудкова Р.Е., Богатырева О.Е. Диагностика глютенной энтеропатии и оценка эффективности ее лечения // *Терапевтический архив*. - 2002. - №2. - С. 27-35.
4. Эммануэль В.Л., Вохмянина Н.В., Ревнова М.О. Лабораторная диагностика целиакии // *Иммунология*. - 2000. - №5. - С.37-40.
5. Бельмер С.В., Гасилова Т.В., Коваленко А.А. Целиакия: состояние проблемы // *Лечащий врач*. - 2003. - №6. - С.69-71.
6. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника // *Москва*. - 1998.
7. Парфенов А.И. Целиакия в XIX, XX и XXI веке // *Терапевтический архив*. - 2003. - №2.
8. Alessio Fasano, Carlo Catassi. Current approaches to diagnosis and treatment of coeliac disease: an evolving spectrum // *Gastroenterology* 2001; 120: 638-651.
9. Paul J. Ciclitira AGA technical review on celiac sprue // *Gastroenterol*. 2001; 120 o 120: 1526-1540
10. Richard J. Farrell, M.D., Ciaran P. Kelly, M.D. Coeliac Sprue // *New Engl. J. of Med.*, 2002; 346: 180-188.
11. Peter H. R. Green, Mary Barry, Marico Matsutani. Serologic tests for celiac disease // *Gastroenterology* 2003; 124. Number 2.
12. Conor J. Loftus, Edward V. Loftus Jr. Cancer risk in celiac disease // *Gastroenterology* 2002; 123, Number 5.
13. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: Celiac sprue // *Gastroenterology* 2001, 120, Number 6.
14. Carroccio A, Iacono G, Montalto G et al. Pancreatic enzyme therapy in childhood celiac disease. A double-blind prospective randomized study // *Dig Dis Sci*. 1995; 40(12): 2555-60.
15. K.E.A. Lundin, E. M. Nilssen, H. G. Scott et al. Oats induced villous atrophy in coeliac disease // *Gut* 2003; 52: 1649-1652.
16. Satu Sulkanen, Tuula Halttunen, Kaija Laurila et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease // *Gastroenterology* 1998, 115, Number 6.
17. Molberg O, Mc Adam SN, Korner R et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998; 4: 713-717.
18. Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, Salmi J: Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr. Rev.* 2002 ; 23: 464-483.

Проблема целиакії в Криму

І.Л. Кляритьська, І.А. Іськова

У статті викладені сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностику та лікування целиакії. Акцентована увага на клінічних формах целиакії та їх діагностиці. Наведені власні дані щодо розповсюдженості целиакії в Криму.

The problem of celiac disease in Crimea

I.L. Klyarytskaya, I.A. Iskova

In the article states the new views on celiac disease, its etiology, pathogenesis and treatment. The attention is accented on clinical forms of celiac disease and their diagnosis. Given a new data regarding epidemiology of celiac disease in crimea.