

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра терапии ИПО

Зав. Кафедрой, ДМН, профессор  
Гринштейн Юрий Исаевич

Руководитель ординатуры ДМН, профессор  
Грищенко Елена Георгиевна

## **Реферат**

Тема: «Целиакия, патогенез, диагностика, принципы лечения»

Выполнила: Шаржанова Юлия Игоревна

Ординатор 2-го года  
обучения специальности Терапия

Красноярск, 2022г

Содержание:

1. Эпидемиология
2. Этиология
3. Патогенез
4. Клиническая картина
5. Классификация
6. Диагностика
7. Лечение
8. Литература.

Целиакия - аутоиммунное генетически детерминированное заболевание тонкого кишечника, поражающее людей различного возраста с периода младенчества. Клинические проявления целиакии включают хроническую диарею, задержку развития (у детей), повышенную утомляемость, выраженность которых может варьировать от минимальных до выраженных. Описано также поражение других органов и систем. Willem Karel Dicke с сотрудниками было доказано, что внешним фактором, который вызывает целиакию, является глютен. В 1952 г. G. McIver и J. French впервые успешно применили аглютеновую диету для лечения этого заболевания.

### 1.Эпидемиология.

Частота встречаемости целиакии значительно варьирует в различных регионах, например, в Европе колеблется от 1:300, в Западной Ирландии 1:267, в Швеции до 1:10000, в Дании составляет в среднем 1:1000–1:2000. Специальные исследования о распространенности целиакии в России не проводились. На Международной конференции по целиакии (Белфаст, 2004 г) определена официальная частота больных целиакией в мире – 1:184 человека.

Распространенность в среднем составляет 0,5-1% от общего числа населения планеты. Целиакия считается редким, практически не встречающимся заболеванием среди африканцев, японцев, китайцев, которые предпочтение в питании отдают просу, рису, сорго, чем продуктам из злаковых.

### 2.Этиология.

Ведущую роль в развитии заболевания играет глиадин – спирторастворимая

фракция глютена – белка. Глютен – это нерастворимый в воде комплекс белков (проламинов, глютенинов) с малым содержанием липидов, сахаров и минералов. Токсичными для больных целиакией являются проламины: глиадин пшеницы; секалин ржи; хордеин ячменя; овеин овса не вызывают атрофии слизистой оболочки тонкой кишки и повышения титров аутоантител, но нельзя исключить контаминацию продуктов из овса другими злаками, поэтому его также не рекомендуется употреблять при целиакии.

### 3. Патогенез.

Несомненно, что целиакия без глютена не возникает, но однозначных мнений о ее патогенезе до настоящего времени нет, поэтому существует ряд гипотез:

1) сенсibilизация глиадином, вследствие чего эпителий кишечника становится мишенью для развития иммунологического процесса. Попадая в слизистую оболочку, белковый антиген (глютен) подвергается расщеплению в лизосомах макрофага до пептидов. Пептиды связываются с молекулами HLA II класса, находящимися в эндоплазматической сети той же клетки. При этом пептиды подвергаются дезаминированию в присутствии фермента тканевой трансглутаминазы – TG2, что обеспечивает более тесное связывание пептидных остатков глютена с молекулами DQ2 и DQ8. Этот комплекс презентуется на мембране макрофага и распознается лимфоцитами, прошедшими через пейеровы бляшки. Активированные Т-лимфоциты превращаются в цитотоксические клетки, несущие CD8 маркеры (киллеры), и хелперы (Th1 и Th2), являющиеся CD4-положительными. При этом содержание CD4-лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки возрастает почти в 50 раз, а CD8 Т-клеток в эпителии – почти в 10 раз. Th1 продуцируют ИЛ-2, фактор некроза опухоли (TNF) и интерферон- $\gamma$ , индуцирующие воспаление и активирующие цитотоксический иммунный ответ; Th2 – значительное количество ИЛ-4, 5 и 10, тормозящего активность Th1. В свою очередь TNF активирует металлопротеазы, в частности MMP-3 и MMP-1, нарушая структуру субэпителиальной области слизистой оболочки и разрушая

коллаген. В-лимфоциты потенцируют выработку антител к глютену и тканевой трансглутаминазе. Параллельно происходит выработка аутоантител к TG2, которые в виде депозитов IgA располагаются в субэпителиальном слое кишки, на фибробластах, а также в печени, лимфатических узлах, мышцах, кровеносных сосудах. Блокирование тканевой трансглутаминазы аутоантителами ведет к деструкции эпителия и слизистой, атрофии ворсин и пролиферации клеток эпителия крипт, что усиливает проницаемость слизистой, в том числе и для глютена.

2) Роль вирусов в патогенезе целиакии (у некоторых больных в крови определяется повышение титров антител к аденовирусам типа 12, снижение которых отмечено при улучшении состояния больных на фоне аглиадиновой диеты). При целиакии имеет место аутосомно– доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью. У ближайших родственников больного частота заболевания варьирует от 2 до 12% по данным гистологического исследования слизистой оболочки тонкой кишки. У однояйцовых близнецов конкордантность по целиакии составляет примерно 70%, у HLA–идентичных лиц – до 30%. Родители пациентов с целиакией сами страдают глютенной энтеропатией в скрытой форме примерно в 14% случаев.

#### 4. Клиническая картина.

Целиакия проявляется после введения в питание детей глиадинсодержащих продуктов (смеси, продукты прикорма). Через 2-3 месяца появляются первые признаки заболевания. Может быть и позднее начало заболевания - через 5-6 месяцев и более после первого введения в питание глютена, иногда после перенесенного инфекционного заболевания (кишечной инфекции, ОРВИ), а нередко и без видимой причины. Наиболее частые клинические проявления заболевания:

- 1) стойкое снижение массо-ростовых показателей,
- 2) рвоты от редких до ежедневных

- 3) диарея (синдром мальабсорбции, стул - частый кашицеобразный обильный с сероватым оттенком)
- 4) болевой абдоминальный синдром,
- 5) увеличение окружности живота,
- 6) отечный синдром (снижение уровня белка в крови),
- 7) развитие пищевой аллергии (чаще – непереносимость белков коровьего молока),
- 8) задержка психомоторного развития (утрата приобретенных навыков),
- 9) полигиповитаминоз (развитие признаков рахита, остеопороз),
- 10) развитие лактазной недостаточности

## 5. Классификация целиакии.

### 1. Формы:

- Типичная
- Атипичная (малосимптомная)

### 2. Периоды:

- Латентный (от введения глютена до появления клинических проявлений – 1,5-2 месяца)
- Активный (клинической манифестации)
- Ремиссии (клинической, клиникосерологической, морфологической);  
начальной ремиссии (до 3 месяцев соблюдения диеты), неполной ремиссии (3-12 месяцев соблюдения диеты)

### 3. Степень тяжести (определяется наличием и количеством дефицитных состояний и осложнений)

- Легкая – дефицитные состояния 1 степени (белково-энергетическая недостаточность 1 степени, анемия 1 степени, остеопения, йоддефицитный зоб)

1 степени, дисбиоз 1 степени), рост 25-5 процентиля

- Средняя - дефицитные состояния 2 степени (белково-энергетическая недостаточность 2 степени, анемия 2 степени, остеопороз, йоддефицитный зоб 2 степени, дисбиоз 2-3 степени), рост менее 5 процентиля

- Тяжелая – дефицитные состояния 3 степени и более, осложнения

6.Диагностика.

Диагностика целиакии должна быть комплексной и основываться на совокупной оценке данных анамнеза, клинических данных, результатов серологического и морфологического исследований. Необходимо учитывать наличие антигенов HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8 и эффективность проводимой безглютеновой диеты. Таким образом, окончательный диагноз устанавливается не ранее чем через 6–12 месяцев от начала обследования и строгого соблюдения диеты.

Нераспознанная целиакия опасна такими осложнениями, как онкологическая патология (аденокарцинома кишечника, ротоглоточные опухоли, интестинальная лимфома), бесплодие, аутоиммунные заболевания.

Обследование показано лицам:

- с типичными для целиакии симптомами (хроническая диарея, метеоризм, потеря веса, сопровождающиеся другими диспепсическими жалобами и синдромом мальабсорбции);
- симптомами, характерными для атипичной целиакии (не поддающаяся стандартному лечению анемия, остеопороз, алопеция, нарушение строения эмали зубов, частые стоматиты, гипертрансаминаземия необъяснимого происхождения, синдром хронической усталости, задержка физического и/или полового развития);
- «ассоциированными с целиакией» заболеваниями (сахарный диабет 1-го типа, герпетиформный дерматит, аутоиммунный тиреоидит, селективный

дефицит IgA, синдром Дауна, синдромы Шерешевского – Тернера и Вильямса).

Кроме того, обследование показано родственникам первой линии родства, больным целиакией.

Серологическая диагностика

Серодиагностические тесты проводятся до назначения безглютеновой диеты.

Серологические тесты выполняются для определения:

- антител к тканевой трансглутаминазе (anti-tTG-IgA, anti-tTG-IgG или anti-TG2-IgA, anti-TG2-IgG) – тест на определение anti-TG2-IgA используют в качестве скрининга при первичной диагностике целиакии в большинстве случаев;
- антиэндомизимальных антител (EMA-IgA, EMA-IgG) – повышаются в 100% случаев (1:80), золотой стандарт серодиагностики целиакии;
- антиретикулиновых антител (ARA-IgA) – повышаются в 70% случаев;
- антиглиадиновых антител (AGA-IgA, AGA-IgG) – тест на определение антиглиадиновых антител недостаточно чувствителен, в 10–20% случаев дает ложноотрицательный результат, в настоящее время применяется в основном для оценки эффективности лечения целиакии;
- антител к дезаминированным формам пептидов глиадина (DGP-IgA, DGP-IgG).

В настоящее время разработаны быстрые тесты (POC tests), позволяющие в течение десяти минут оценить уровень антител к тканевой tTG в капиллярной крови пациентов. Данные тесты не исключают дополнительного обследования при неопределенном результате и возможность получения ложноположительных результатов.

В качестве дополнительных маркеров целиакии рассматриваются оксид азота (NOx) и тотальный цистеин (Tcys). Установлено, что NOx и Tcys – объективные показатели тяжести патологического процесса. Для пациентов с острой



целиакией установлена пороговая величина концентрации NOx/креатинин – 10 мкмоль/ммоль.

Последнее время особое внимание уделяется изучению неспецифических маркеров, их перечень регулярно обновляется. Среди проводимых исследований неспецифических маркеров целиакии выделяются работы, направленные на выявление связи пониженного уровня свободного карнитина и ацилкарнитинов с физическим состоянием больных.

Типирование по HLA-DQ2 и HLA-DQ8 обычно применяют для исключения целиакии в случае негативного серологического результата.

Согласно протоколу ESPGHAN, диагноз целиакии может быть установлен без проведения биопсии детям с характерными симптомами заболевания в случае повышения концентрации антител к тТГ более десяти норм, положительном титре антител к эндомизию и наличии характерных генетических маркеров.

#### Морфологическое исследование

Для гистологической диагностики целиакии необходимо исследовать хотя бы один биоптат из луковицы двенадцатиперстной кишки и биоптаты (не менее четырех) из ее нисходящей части. Морфологическое исследование проводится на фоне употребления обычного количества глютенсодержащих продуктов.

Основными критериями морфологической диагностики целиакии служат:

- уплощение клеток покровного цилиндрического эпителия, покрывающих ворсинки, с нарушением полярности их ядер, истончение их щеточной каемки;
- укорочение ворсинок от менее чем 500 мкм вплоть до полного их отсутствия;
- углубление крипт за счет усиления пролиферативной активности энтероцитов. Диагностически значимым считается углубление крипт свыше 300 мкм;
- уменьшение величины соотношения «длина ворсинок/глубина крипт»;

- увеличение количества межэпителиальных Т-лимфоцитов (МЭЛ) свыше 30 на 100 эпителиоцитов, среди которых чаще можно наблюдать появление клеток с фигурами митоза.

В совокупности эти изменения считаются проявлением так называемой гиперрегенераторной ворсинчатой атрофии слизистой оболочки тонкой кишки .

### Провокационный тест

Провокационная проба проводится при затруднении в постановке диагноза (например, если пациент на момент обследования уже соблюдает безглютеновую диету и по морфологическим данным на фоне диеты нельзя установить диагноз). Провокация глютеном может проводиться только у детей старше трех лет.

В ходе провокационного теста расширяют диету на срок до шести месяцев при условии наблюдения врачом за состоянием пациента (ежедневная доза глютена не менее 10 г). Через шесть месяцев от начала провокации или раньше, в случае появления симптомов заболевания, проводится повторное гистологическое и серологическое исследование и окончательно решается вопрос о правильности диагноза

### 7.Лечение.

Ключевые моменты в лечении больных целиакией:

- 1) консультация с опытным диетологом,
- 2) образование в отношении болезни,
- 3) пожизненное соблюдение аглютеновой диеты,
- 4) диагностика и лечение недостатка питания,
- 5) доступ к группе поддержки,

б) продолжительное наблюдение мультидисциплинарной группой специалистов.

Безглютеновые продукты. В настоящее время ФАО/ВОЗ не признает безглютеновыми продукты с уровнем содержания глютена 200 ppm (мг/кг) для продуктов, из которых глютен удаляется в процессе их выработки – на основе пшеничного крахмала (т.н. «Скандинавский стандарт»). ADA и National Food Authority (США) безглютеновыми предлагает называть продукты, в которых глютен отсутствует, т. е. не определяется современными методами, порог чувствительности которых составляет 1,5 мг/кг, а продукты, содержащие <200 ppm называть “продуктами с низким содержанием глютена”.

Глютеносодержащие продукты. Рожь, пшеница, ячмень, овес и продукты их переработки (мука и хлеб из соответствующих злаков, хлебобулочные, макаронные и кондитерские изделия, крупы – пшеничная, манная, булгур, кус-кус, овсяная, перловая, «Геркулес», толокно, перловая, ячневая, «Артек», «Полтавская», «7 злаков», «4 злака» и т.п., отруби, «Мюсли», детские каши, хлеб, кондитерские изделия, макаронные изделия, блины, пельмени, манты, котлеты, блюда в панировке и т.п.)

Глютен не содержат: 1) крупы (рис, греча, кукуруза, просо (пшено), итальянское просо (чумиза), саго, сорго, амарант, квиноа, монтина, тэфф);  
2) корнеплоды (картофель, батат, ямс, тапиока, маниока),  
3) бобовые (соя, горох, фасоль, чечевица, нут, маш. Орехи, каштаны, камедь рожкового дерева),  
4) овощи и фрукты,  
5) мясо, рыба, яйца,  
6) молоко и натуральные кисломолочные продукты (кефир, йогурты, ряженка, простокваша и др.),  
7) твердые сыры, сливочное и растительное масло.

Продукты, содержащие «скрытый» глютен. Колбасы, сосиски, полуфабрикаты из измельченного мяса и рыбы. Мясные и рыбные консервы, в особенности в томатном соусе. Овощные и фруктовые консервы, в особенности томатные пасты, кетчупы. Мороженое, йогурты, плавленые сыры, маргарины с глютенсодержащими стабилизаторами. Некоторые виды уксусов и салатных соусов, майонезов. Некоторые виды соевых соусов. Концентрированные сухие супы, бульонные кубики. Быстрорастворимый кофе, какао-смеси, чай для «быстрого приготовления». Многокомпонентные сухие приправы и пряности. Кукурузные хлопья при использовании ячменной патоки. Имитации морепродуктов: «крабовые» палочки, «крабовое» мясо. Карамель, соевые и шоколадные конфеты с начинкой, восточные сладости, повидло промышленного производства. Квас и алкогольные напитки – пиво, виски, водка, джин. Некоторые виды зубной пасты, губной помады. Некоторые медикаменты (в составе наполнителей). Пищевые добавки: краситель экстракты аннато E 160b, карамельные красители E150a-E150d, овсяная камедь E 411, мальтол E 636, этилмальтол 637, изомальтит E953, мальтит и мальтитный сироп E965, моно- и диглицериды жирных кислот E471.

Клиническое улучшение отмечается через четыре недели после применения безглютеновой диеты. Через шесть месяцев у большинства пациентов (97,5%) восстанавливается ультраструктура слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и уменьшается лимфоплазмочитарная инфильтрация.

Медикаментозное лечение в остром периоде целиакии:

- коррекция процессов переваривания препаратами высокоактивных микрокапсулированных панкреатических ферментов (Креон 1000 Ед по липазе/кг в сут);
- инфузионная терапия – при выраженной диарее с дегидратацией и электролитными расстройствами;
- альбумин внутривенно – при тяжелых нарушениях нутритивного статуса, которые сопровождаются анорексией и метаболическими нарушениями (гипопротеинемия, гипогликемия);

- энтеросорбенты - на фоне выраженной диареи (смекта, энтеросгель, фильтрум, лактофильтрум и др.);
- использование лоперамида (имодиум) не показано;
- коррекция нарушений кишечной микрофлоры – применение пробиотиков, не содержащих лактозу (примадофиллюс, линекс);
- нарушение всасывания кальция корректируют введением кальция (внутрь или внутривенно, в зависимости от степени тяжести) и назначением препаратов витамина Д3;
- лечение анемии - при выраженном дефиците железа и диарейном синдроме – препараты железа (парентерально), фолиевой кислоты (внутрь);
- при выраженных симптомах гиповитаминозов назначают дополнительно препараты жирорастворимых витаминов (А, Е), С и группы В;
- при геморрагическом синдроме назначают викасол (витамин К) парентерально;
- применение глюкокортикоидных препаратов при целиакии показано в случае тяжелого течения заболевания со значительным нарушением физического развития, например, при гипотрофии III степени с анорексией и в качестве заместительной терапии для коррекции надпочечниковой недостаточности. Препараты назначают в стандартных дозах по преднизолону 1 мг/кг массы тела, на непродолжительный срок - (2–3 недели) с последующей постепенной отменой.

## 8. Литература

Целиакия: современный взгляд на проблему. В.В. Чикунов, Н.А. Ильенкова

Целиакия – важная проблема современной гастроэнтерологии, В.В. Скворцов, А.Н. Горбач.

Глобальные практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации Целиакия, 2016 г.

Целиакия (глютеновая энтеропатия) у взрослых, 2019г.