

РЕШЕННЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЦЕЛИАКИИ У ДЕТЕЙ

Л.Н. Боярская, Е.А. Иванова

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Резюме. Освещены современные представления о распространенности целиакии, диагностических возможностях, которые способствуют своевременной диагностике заболевания, выявлению особенностей клинического течения болезни, а также определению проблем лечения больных детей с целиакией.

Ключевые слова: целиакия, эпидемиология, клиническая картина, диагностика, лечение, дети.

Проблемы улучшения диагностических и лечебных возможностей заболеваний тонкого кишечника являются актуальными, несмотря на значительное развитие медицинской науки в сфере диагностики и лечения заболеваний пищеварительного тракта. А одной из сложных для диагностики остается целиакия [7].

Целиакия (*нетропическая спру, глютен — чувствительная энтеропатия, глютеновая болезнь, болезнь Ги—Гертера—Гейбнера, кишечный инфантилизм, идиопатическая стеаторея*) — это генетически детерминированная, аутоиммунная энтеропатия, индуцированная глютеном, которая приводит к хроническому воспалению тонкой кишки, атрофии ворсин, с частым развитием синдрома мальабсорбции и постепенным вовлечением в патологический процесс многих органов и систем. 100 мг пшеничной муки приводит к атрофии слизистой оболочки тонкой кишки, а восстанавливается слизистая на фоне диеты не ранее чем через полгода [10]. В МКБ-10 целиакия относится к рубрике К 90.0.

Впервые заболевание описал во II—III веке нашей эры греческий врач Аретей из Каппадоции (Aretaeus of Cappadocia) и назвал «Morbus coeliacus» («страдание кишечника»). В 1888 г. Samuel Gee подробно описал клинические черты целиакии, а в 1921 г. Howland впервые рекомендовал исключить комплекс углеводов из диеты детей, больных целиакией, и ни один ребенок не погиб благодаря диете. В 1950 г. голландский педиатр Dicke предположил, что ведущая роль в патогенезе целиакии принадлежит пшенице и ржи, а уже в 1952–1953 гг. Anderson, Dicke и соавт. идентифицировали и сам повреждающий фактор — глютен. После введения в практику безглютеновой диеты летальность в странах Европы снизилась практически к 0.

До недавнего времени это заболевание считалось редким (1:5 000–10 000). Однако широкое внедрение в практику определения антиглиадиновых антител в качестве метода скрининговой диагностики позволило существенно изменить представления о распространенности этого заболевания. И хотя истинная частота заболевания значительно выше диагностируемой, гипердиагностика этого заболевания является возможной [36].

Распространенность целиакии колеблется от 1:132 в Швейцарии до 1:1 000–1:2 000 в других европейских странах. Статистика стран Европы свидетельствует о том, что каждый 200-й европеец страдает целиакией [18]. Эпидемиологические изучения в Европе и Соединенных Штатах указывают, что распространенность целиакии среди детей составляет 3–13/1000 (1:300 к 1:80) [28]. А при скрининговом исследовании 7-летних детей из Эйвона установлена распространенность целиакией 1:100 [36]. В клинической практике число детей с диагностируемой целиакией составляет всего 10% от ожидаемой распространенности [32].

В группах риска по целиакии — родственники первой линии родства с частотой встречаемости 1:22, и второй линии родства — с частотой 1:39 [29].

В России предполагаемая частота заболевания составляет 1:250–100. По данным медико-генетического центра Санкт-Петербурга, пик диагностики приходится на возраст 1–3 года [4].

Некоторые ученые объясняют увеличение целиакии широким использованием в питании генетически модифицированных сортов пшеницы с повышенным содержанием клейковины, основу которой составляет глютен. Целиакия в Китае и Японии выявляется крайне редко, т.к. население этих стран практически не употребляет в пищу хлеб!

В Украине, в связи со сложностью диагностики, статистических данных о частоте целиакии нет. До 2003 г. в нашей стране диагностировать это заболевание было практически невозможно, кроме единичных случаев классической целиакии, которая проявляется тяжелой диареей, нарушением всасывания и связанными с ним осложнениями [7]. В настоящее время в Украине выявлено 600 (0,001%) больных целиакией, хотя предполагается, что их количество — около 450 тыс. (Губская Е.Ю.)

Целиакия является полиэтиологическим заболеванием, которое развивается у генетически предрасположенных лиц в ответ на введение белка злаковых — глютена. Зерно злаковых культур содержит несколько фракций белка: альбумины, глобулины, проламины, глютеины. Проламины и глютеины объединены одним названием — глютен. В разных злаковых культурах глютен имеет разное название: в пшенице — глиадин (α -, β -, γ - и ω - фракции), в ячмене — гордеин, во ржи — секалинин, в овсе — авенин. Каждая из глиадиновых фракций является токсичной, а α -глиадин, вероятно, — наиболее токсичным [12]. Вопрос об авенине овса остается открытым. Овес относится к другому типу злаков. Ряд авторов показывает в своих работах, что сам авенин не приводит к атрофии слизистой оболочки кишки и повышению титров аутоантител. Но, учитывая, что до конца нельзя исключить контаминацию продуктов из овса другими злаками, при целиакии употреблять овес не рекомендуется.

Несмотря на многочисленные исследования, патогенез целиакии до конца не выяснен.

Существует несколько теорий патогенеза:

1. Энзимная теория (врожденное снижение активности дипептидаз в щеточной кайме энтероцитов). Но эта теория не объясняет, почему восстановление функции слизистой оболочки на антиглиадиновой диете приводит к повышению активности энзимов. Ряд исследователей отмечает высокий уровень трансглутаминазы в слизистой оболочке тонкой кишки, которая, связывая глиадин, предохраняет его от расщепления другими ферментами, вследствие чего он проявляет свои токсические свойства.

2. Иммунологическая теория (сенсбилизация глиадином, вследствие чего эпителий кишечника становится мишенью для развития иммунопатологического процесса).

3. Рецепторная теория (наличие на поверхности эпителиоцитов неких аномальных рецепторов — гликопротеинов, с которыми связывается глиадин, повреждая клетки).

4. Вирусная теория (малоубедительна, хотя считается, что вирусы могут инициировать манифестацию латентной формы целиакии).

По мнению Всемирного общества гастроэнтерологов, основной является генетическая теория патогенеза развития целиакии [4].

Целиакия наследуется по аутосомно-доминантному типу и является полигенным заболеванием. Выявлена основная ассоциация целиакии с локусами гена главного комплекса гистосовместимости, расположенного на 6-й хромосоме. Развитие заболевания связано с наличием генов HLA-DQ2 аллели A1*0501 и B1*0201, которые выявляют у 90–95% больных целиакией, и HLA-DQ8, которые выявляют у 5–10% больных [21]. Экспрессия HLA-DQ2 или HLA-DQ8 является необходимым, но недостаточным условием для развития заболевания. У близнецов частота встречаемости данных генов составляет около 60–70% [33]. Целиакия также ассоциирована с не-HLA регионом на длинном плече 5-й хромосомы (5q31–33) [35]; большой интерес для исследователей представляет и длинное плечо хромосомы 11 (11q) и 19 [33]. Проведенные многочисленные генетические исследования установили, что только 0,7% среди больных глютеновой энтеропатией не имеют гаплотипов молекул DQ2(DQA1*0501; DQB1*0201) и DQ8(DQA1*0301; DQB1*0302) (Polvi et al., 1998).

Предполагается, что белки глютена связываются с DQ2 и DQ8 — пептидными комплексами, которые экспрессируются на поверхности антигенпрезентирующих клеток. Образовавшийся комплекс DQ — пептид глиадина — активирует Т-клетки в собственной пластинке слизистой оболочки кишки. Активированные глиадином Т-клетки секретируют INF- γ , что приводит к активации других лимфоцитов и выбросу ферментов повреждающих энтероциты [2]. В ответ на проникновение глютена в собственную пластинку слизистой запускается цитокиновый каскад, который приводит к повреждению плотных контактов. Это способствует проникновению белков через кишечный эпителий. Основным белком плотных контактов — зонулин. При целиакии увеличивается секреция зонулина, что приводит к его связыванию с поверхностью клетки и перестройке цитоскелета, потери взаимодействия окклюдин-зонулин и, как следствие, к увеличению проницаемости эпителия (Drago S, El Asmar R, 2006). Это способствует повреждению эпителиоцитов и еще больше способствует поступлению глютена в собственную пластинку слизистой. В ответ на это запускается каскад аутоиммунных реакций, который может затрагивать другие органы и системы организма [19].

Иммунный ответ на глиадин связан с образованием комплекса глиадина с тканевой трансглутаминазой, которая его дезаминирует. Образовавшийся комплекс, который обладает сродством к HLA DQ2 или HLA DQ8 на В-лимфоцитах, активизирует пролиферацию и дифференцировку плазматических клеток, которые синтезируют специфические антитела (антиглиадиновые антитела (АГА), антител к ТТГ (АТТГ) и эндомизину (АЭА)).

Дезаминированный глиадин индуцирует синтез Т-лимфоцитами провоспалительных цитокинов — интерферона- γ , Ил-4, α -фактора некроза опухоли, которые

вызывают повреждение энтероцитов с развитием синдрома мальабсорбции [2].

Атрофия слизистой оболочки способствует снижению или отсутствию ферментов, которые вырабатываются в щеточной каемке энтероцитов, что приводит к непереносимости соответствующих пищевых веществ. Нарушение барьерной функции слизистой ведет к попаданию во внутреннюю среду нерасщепленных белков с антигенными свойствами.

Изменяется состав нормальной микрофлоры нижних отделов тонкой и толстой кишок, что приводит к нарушению метаболизма жирных кислот, холестерина, желчных кислот, снижению синтеза витаминов К и группы В, снижению ферментации непереважившихся остатков пищи, повышенному всасыванию токсичных веществ, образующихся в кишке вследствие микробного метаболизма (гистамин, кадаверин), и развивающихся вследствие этого аллергических реакций. В результате дефицита Са, Р, витамина К развивается синдром остеопении и остеопороз.

Вследствие нарушения трофики центральной нервной системы, аутоиммунных механизмов с поражением гипофиза у части больных снижается уровень соматотропного гормона, что приводит к стойкой задержке роста у детей.

Общепринятой классификации целиакии нет [4]. В настоящее время в странах СНГ используется классификация, предложенная в рамках Стандартов диагностики и лечения целиакии у детей, принятых на XI съезде детских гастроэнтерологов (Москва, 2004):

Формы целиакии: 1) типичная; 2) атипичная, или малосимптомная; 3) скрытая, или латентная.

Периоды заболевания: 1) латентный — от введения глютена до появления клинических проявлений (1,5–2 месяца); 2) клинической манифестации; 3) начальной ремиссии (до 3 месяцев соблюдения диеты); 4) неполной ремиссии (3–12 месяцев соблюдения диеты); 5) ремиссии (более 1 года).

По данным зарубежных авторов, существуют такие клинические формы целиакии [25]:

1. Атипичная — проявляется внекишечными симптомами, и диагноз устанавливается на основании положительного серологического тестирования, биопсии с явлениями атрофии ворсин и исчезновении симптомов на безглютеновой диете.

2. Латентная — отсутствие каких-либо морфологических и клинических проявлений. Рассматривается как состояние «предболезни». Диагноз устанавливается на основании положительного серологического тестирования, на биопсии — отсутствие атрофии ворсин [4].

3. Рефрактерная — характеризуется тяжелым течением и требует применения глюкокортикостероидных гормонов [2].

4. Безмолвная — симптомы отсутствуют, но серологические тесты положительные, на биопсии — атрофия ворсин. Для выявления больных необходимо провести скрининговое исследование в группах риска [4].

5. Потенциальная — атрофия слизистой отсутствует, но число межэпителиальных клеток увеличено, выявлена экспрессия HLA класса II. Обычно эта форма выявляется у ближайших родственников больных целиакией. Их не считают больными и не рекомендуют соблюдать безглютеновую диету [2].

В зависимости от чувствительности к глиадину выделяют такие степени целиакии [2]:

1. Выраженная степень гиперчувствительности к глиадину, которая проявляется типичной формой целиакии.

2. Умеренная степень гиперчувствительности к глютену, которая проявляется малосимптомной формой целиакии.

3. Слабая степень гиперчувствительности к глютену, которая проявляется бессимптомным течением целиакии.

Целиакия может длительное время не проявляться клинически, потому что компенсаторные возможности слизистой оболочки достаточно высокие [3]. Она может манифестировать как в детском, так и во взрослом возрасте. Часто заболевание называют «Великий Мим», так как оно «принимает маски» многих болезней [10]. Практически нет ни одного симптома, который бы встречался у 100% больных целиакией, а существующие симптомы выражаются в разной степени, что ведет к множеству диагностических ошибок. Так, доминирующими симптомами могут быть проявления со стороны кожи, нервной системы, дефицитных состояний, с последующим развитием тяжелых осложнений (инсулинзависимый сахарный диабет, хронический гепатит, тиреоидит, артрит по типу ревматоидного, недостаточность надпочечников, стоматиты, язвы кишечника, бесплодие, опухоли, эпилепсия, системные заболевания соединительной ткани и др.). Нередко клинические проявления ассоциированных заболеваний преобладают над симптомами собственно энтеропатии, что вызывает диагностические трудности.

Классической формой целиакии является заболевание с симптомами со стороны кишечника (рис.). Симптомы классической формы заболевания у детей раннего возраста (8–24 мес. жизни), как правило, возникают через 3–5 месяцев после введения в рацион ребенка глютеносодержащих продуктов, но в редких случаях могут возникнуть и раньше, в течение первого месяца. Основные симптомы в этот период: диарея (частый, зловонный, светлый, увеличенный по объему стул), метеоризм, увеличение размеров живота, рвота, задержка роста, недостаточная прибавка массы тела, мышечная гипотония, слабость, вялость, пассивность. Ребенок отстает в физическом, нервно-психическом развитии, отказывается сидеть, ходить.

Типична манифестация целиакии у детей после перенесенного инфекционного заболевания (кишечной инфекции, ОРВИ), профилактических прививок; у взрос-



Рис. Ребенок с классической формой целиакии (собственное наблюдение)

слых — во время беременности, после родов. Заболевание может начаться и без видимой причины.

Гастроинтестинальные симптомы: диарея (у 60,0%), запоры (у 20,0%), лактазная недостаточность (у 50,0% больных с гастроинтестинальными симптомами), тошнота, рвота (48,0%), боль в животе (боли локализуются в околопупочной области; максимум болей через 3–5 часов после приема пищи; характер боли — тупая разлитая, острая схваткообразная, проходит самопроизвольно или после дефекации), метеоризм, большой выпяченный живот. Окружность живота, определяемая по Андронеску (отношение окружности живота к росту в процентах), достигает 77,0%, норма у здоровых детей до 1,5 года — 50,0–52,0%, у детей старше 2 лет — 40,0–41,0%.

Обильный, жидкий или кашицеобразный стул, с очень неприятным запахом, с блеском из-за большого содержания жира, пенистые вследствие наличия в них негидролизированных углеводов, с частотой 2–3 раза в сутки (83,4%). Объем испражнений может составлять 1–1,5 л (полифекалия) вместо 50–80 мл у здорового ребенка. Для развития основного клинического классического синдрома — диареи — имеет значение протяженность поражения в тонкой кишке. При поражении только проксимальных отделов диарея, как правило, отсутствует, поскольку сохранившаяся функция дистального отдела тонкой кишки позволяет компенсировать нарушение абсорбции.

Внекишечные (или атипичные) проявления называются «масками» целиакии. Они чаще проявляются у детей в более старшем возрасте и у взрослых больных, поражают многообразием симптомов со стороны различных органов и систем.

Симптомы со стороны кожи и слизистых: афтозный стоматит (рецидивирующий) (29,2%), ангулярный хейлит, рецидивирующий фурункулез (18,6%), витилиго (3,0%), атопический дерматит (постоянный или периодический), герпетический дерматит, алопеция (4,0%), узелковая эритема, псориаз, распространенный кожный зуд (37,8%), ломкость и деформация ногтей.

Со стороны нервной системы: периферическая полинейропатия, церебральная атаксия, эпилепсия (3,5–5,5%), головные боли (44,7%), обмороки (5,0%), депрессия, раздражительность (64,0%), лабильность настроения, дефицит внимания (15,0%), деменция, наличие кальцификатов в головном мозге; бессонница, разговоры во сне, снохождение (43,0%).

Со стороны системы крови: анемия (в большинстве случаев железodefицитная (86,3%) — рефрактерная к терапии препаратами железа [24], фолиеводефицитная — у 10,0–40,0% детей с целиакией и у 90% взрослых, редко витамин В12 дефицитная), лейкопения (у 9,0% детей), коагулопатия (удлинение протромбинового времени, частые носовые кровотечения), тромбоцитоз и редко тромбоцитопения (4,5% у детей), в основном, как осложнение аутоиммунной патологии [20].

Со стороны костной системы: нарушение минеральной плотности костной ткани [6] и, как следствие, остеопороз и остеопения (у 100% больных с целиакией) [1], дефекты зубной эмали, распространенный кариес (37,6%), низкий рост, артриты и артралгии (32,9%), (сакроилит у 63,0% пациентов с целиакией), боли в костях, особенно ночью (52,8%), переломы (повторные) (6,0%).

Аллергические проявления (71,2%): пищевая аллергия, дерматиты, риниты, бронхиты, бронхиальная астма [11].

Ассоциированные аутоиммунные болезни: сахарный диабет 1-го типа (3,5–10%) [22], тиреоидит (18,0%) [14], гепатит (6,0–8,0%) [15], холангит [13], ревматоидный

артрит (1,5–7,0%); идиопатическая дилатационная кардиомиопатия (5,7%), полиэндокринопатии, заболевания соединительной ткани, опухоли кишечника и других органов (встречаются в 350 раз чаще при целиакии, чем в популяции) [9]. При исследовании больных с целиакией выявлено, что у 42,0% больных уровень АЛТ повысился, и при контроле через год на антиглиадиновой диете у 95,0% показатели нормализовались [23]. Аутоиммунный тиреоидит при целиакии развивается чаще, чем в популяции, но эффект от антиглиадиновой диеты с нормализацией антител к щитовидной железе практически не наступает [30]. В случае установления диагноза целиакии у детей до 2 лет (и начала антиглиадиновой диеты) риск развития аутоиммунной патологии составляет 5,0%, в возрасте 4–12 лет — 16,0%, после 20 лет — 34,0% (David Elliot, 2003).

Существует тесная связь между селективным дефицитом IgA и целиакией. Около 2,0% детей с целиакией имеют дефицит IgA, а у 7,7% детей с селективным дефицитом IgA наблюдается целиакия [34].

В среднем распространенность целиакии среди детей с сахарным диабетом, в 26 докладах, составляет 4,5% (0,97–16,4%) [22].

Распространенность целиакии среди детей с синдромом Дауна, по разным исследованиям в Европе, находится в пределах 5,0–12,0% [26], среди детей с синдромом Тернера — 6,4% [27], с синдромом Уильямса — 9,5% [16].

Наличие тех или иных симптомов со стороны различных органов и систем, а также наличие ассоциированных с целиакией заболеваний у больного или у его родственников, относят его в группу риска по целиакии. Частота целиакии в группах риска в среднем составляет 5,0–10,0% [29].

Течение целиакии характеризуется чередованием периодов обострения и ремиссии. Чаще всего периоды клинической ремиссии охватывают возраст 4–7 лет и подростковый. Обострения могут протекать с прогрессирующим вовлечением новых органов и систем.

В настоящее время разработаны алгоритмы диагностики целиакии, которые включают клинические особенности, серологические, морфометрические (биопсия кишки с морфометрией биоптата), генетические (HLA DQ-2, HLA DQ-8) исследования [5]. У детей целиакию диагностируют поздно, что связано с определенными трудностями проведения инструментальных и морфологических исследований, атипичным ее течением, частыми внекишечными проявлениями. При этом поздно начатое лечение или его отсутствие ведет к дальнейшему развитию патологических изменений со стороны органов и систем ребенка.

Поэтому среди детей из групп риска по развитию целиакии необходимо проводить скрининговую диагностику этого заболевания. Серологические тесты следует проводить, если есть сомнения в соблюдении антиглиадиновой диеты (как показывают исследования, диету соблюдает около 50–65% [33]), а также для оценки ее эффективности.

Этапы первичного диагностического обследования:

1. Клинико-anamnestический — выявление «классической» целиакии или целенаправленный поиск в группах риска!

2. Серологический — антитела к дезаминированным пептидам глиадина (IgA, IgG), антитела к тканевой трансглутаминазе — АТТГ (IgA, IgG), антитела к эндомизию — ЭМА (IgA, IgG).

3. Гистологический — биопсия слизистой оболочки тонкой кишки.

4. Генетический (при необходимости) — HLA DQ2, DQ7, DQ8.

Антитела к глиадину (АГА IgA и IgG) не используются для диагностики целиакии! Высокие уровни антиглиадиновых антител часто обнаруживаются при гастроинтестинальных воспалительных и инфекционных заболеваниях: пищевой аллергии и аллергической энтеропатии, непереносимости белков коровьего молока, постинфекционных энтеритах, лямблиозе, болезни Крона, неспецифическом язвенном колите.

Консенсусом по целиакии (2004) принято решение, что АТТГ являются ключевым серологическим маркером в диагностике целиакии. Метод относительно недорогой, количественный, легко воспроизводимый, поддается стандартизации. При целиакии определение АТТГ IgA считается более специфичным (94,0–98,0%), чем IgG, но их диагностическая ценность ограничена у пациентов с дефицитом IgA [8].

Выявление ЭМА считается также чувствительным и специфичным при целиакии, в некоторых исследованиях оно приближается к 100% (Korponay-Szabo I.R., 2003) [8]. Является классическим диагностический тест. Повышение титра коррелирует со степенью и глубиной повреждения слизистой оболочки тонкой кишки. Ложноотрицательными бывают результаты теста у детей с целиакией в возрасте до 2 лет, что связывают с часто встречающимся у них относительным дефицитом IgA (Н.В. Вохмянина, М.О. Ревнова, 2004). Титр ЭМА может оставаться повышенным в течение многих лет. Недостатком является сложность выполнения метода и трудности с объективизацией интерпретации результатов — РИФ.

Антитела к дезаминированным пептидам глиадина (АДПГ) обладают высокой чувствительностью (98,3–100%) и специфичностью (96,3–98,8%). Для детей младше 2 лет определение АДПГ имеет преимущество по сравнению с ЭМА (S. Niveloni, E. Sugai [et al.], 2007).

Таким образом, серологические тесты целесообразно использовать [12]:

- на предварительном этапе диагностики при подозрении на целиакию;
- при эпидемиологических (скрининговых) исследованиях населения, а также у детей из группы риска;
- при исследованиях родственников больных целиакией;
- при проведении нагрузок глютенем;
- при кагамнестическом наблюдении больных целиакией, для контроля за соблюдением безглютеновой диеты.

По данным современной литературы, наличие только АТТГ не указывает на целиакию, оно может наблюдаться при синдроме Дауна, болезнях печени и сердца, детских инфекционных заболеваниях, псориазе. Но наличие положительных АТТГ выше чем в 10 раз свидетельствует о целиакии, в такой ситуации необходимо назначать безглютеновую диету, даже без проведения биопсии. Если у детей АТТГ отрицательные, то диагноз целиакии сомнительный. Если АТТГ ниже чем в 10 раз референтных значений и нет возможности определить АЭМА и гены HLA DQ2 и/или DQ8, то необходимо провести биопсию. Наличие 2–3-й степени по классификации Marsh бесспорно указывает на целиакию, в такой ситуации следует назначать антиглиадиновую диету, наличие 0–1 степени свидетельствует об отсутствии целиакии или же о потенциальной ее форме.

Для постановки диагноза не рекомендуется использовать только результаты серологической диагностики без проведения биопсии, поскольку они могут быть как ложноположительные, так и ложноотрицательные, и ребенку может быть поставлен ошибочный диагноз целиакии, а

это, в свою очередь, может привести к пожизненной диете. Поэтому золотым стандартом диагностики целиакии является биопсия тонкой кишки с качественным гистологическим исследованием биоптата (до начала безглютеновой диеты!) [31], кроме случаев, когда АТТГ выше чем в 10 раз референтных значений.

В 1969 г. Европейское общество детских гастроэнтерологов рекомендовало проводить три кишечных биопсии для диагностики целиакии (в начале заболевания, после начала антиглиадиновой диеты и после провокации). После пересмотра в 1990 г. предложено проводить одну биопсию у детей старше 2 лет, с положительной серологической диагностикой и клинической картиной на антиглиадиновую диету. Биопсия у детей до 2-летнего возраста требовала подтверждения по достижению 6-летнего возраста. В настоящий момент для диагностики целиакии рекомендуется брать два биоптата из слизистой луковицы 12-перстной кишки и два — из дистального отдела 12-перстной кишки [17].

Патогномоничные эндоскопические признаки нелеченной целиакии в настоящее время не выявлены, однако опытный эндоскопист может заподозрить целиакию у больного по таким признакам, как отек, уплощение складок, «поперечная исчерченность» складок или «ячеистый рисунок, мозаичная структура» слизистой, которые выявляются приблизительно у 80–90% больных в разных сочетаниях [4].

Диагностическим критерием целиакии на биопсии является атрофия слизистой с гипертрофией крипт. Морфологическая стадия целиакии устанавливается в соответствии с классификацией М. Marsh (1995 г.), который выделил 4 типа изменений слизистой оболочки тонкой кишки при этом заболевании:

- 0-я стадия — преинфильтративная (норма);
- 1-я стадия — инфильтративная, при которой строение слизистой оболочки полностью сохранено. Подобная картина может наблюдаться у больных герпетиформным дерматитом и у 25% родственников больных целиакией 1-й степени родства. Клинически этой стадии соответствует латентный период течения заболевания. Синдром мальабсорбции отсутствует;
- 2-я стадия — гиперпластическая, с появлением удлинения крипт;
- 3-я стадия (А, В, С) — деструктивная (атрофия ворсинок, гипертрофия крипт увеличение МЭЛ), которая соответствует развернутой клинической картине целиакии;
- 4-я стадия — гипопластическая (атрофия ворсинок, нормальная глубина крипт, нормальное количество МЭЛ).

Классификация Marsh для клинициста:

- Marsh 3 — высокая вероятность целиакии. Если АТТГ и/или АЭМА+, то целиакия.
- Marsh 2 — целиакия менее вероятна. Если АТТГ и/или АЭМА+, то целиакия. Если АТТГ и/или АЭМА-, то исключить другие причины.
- Marsh 1 — не специфично для целиакии. Если АТТГ и/или АЭМА+, то целиакия возможна. Если АТТГ и/или АЭМА-, то вероятность целиакии низкая.

В 2005 г. предложена новая классификация, согласно которой, выделяют лишь три степени целиакии (Corazza и Villanacci):

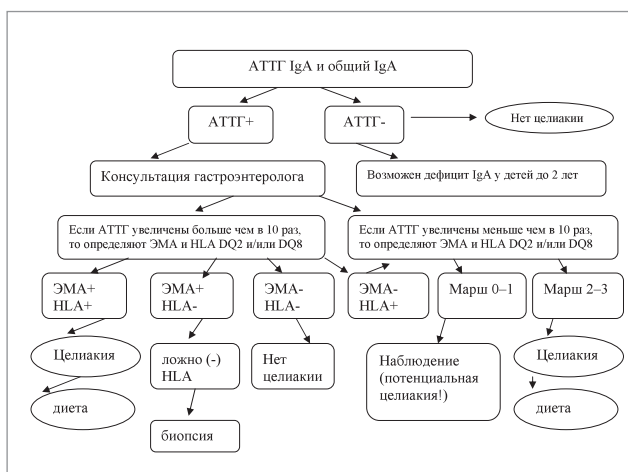
- степень А: это стадия Marsh 1;
- степень В1 включает в себя стадии Marsh 2А и 3В в связи с тем, что в практической работе их различить невозможно;
- степень В2 соответствует стадии Marsh 3С.

Биопсию можно не проводить при наличии типичных симптомов целиакии, положительных результатов серологических исследований (АТТГ выше чем в 10 раз референтных значений), а также при наличии генов HLA DQ2 и/или DQ8.

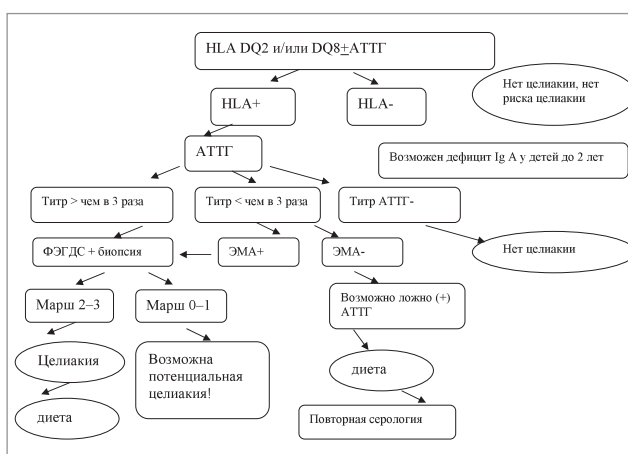
У пациентов группы риска по развитию целиакии, в случае отсутствия типичных симптомов необходимо определить наличие генов HLA DQ2 и/или DQ8. Гены отсутствуют — целиакии нет. При наличии генов следует определить АТТГ и общий IgA. При отрицательных результатах — целиакии нет. При АТТГ выше чем в 3 раза референтных значений необходимо проводить биопсию. По классификации Marsh, 2–3-я степень указывает на диагноз целиакии, 0–1-я степень — на потенциальную форму целиакии. При АТТГ ниже чем в 3 раза от нормы необходимо определить АЭМА. При положительном результате — биопсия. При отрицательном — отсутствие целиакии.

Таким образом, алгоритм диагностики целиакии на современном этапе представлен в приложениях 1 и 2 (ESPGHAN guidelines diagnosis coeliac disease children/adolescents An evidence-based approach, 2010).

Единственная терапия при целиакии — это пожизненная строгая антиглиадиновая диета с исключением продуктов, содержащих злаковые культуры. При этом следует учитывать, что, кроме «явного» глютена, в продуктах может присутствовать «скрытый» глютен. «Явный» глютен указывается на упаковке, а «скрытый» — нет. «Скрытый» глютен



Приложение 1. Алгоритм диагностики целиакии у детей с симптомами заболевания



Приложение 2. Алгоритм диагностики целиакии у детей с групп риска без симптомов заболевания

может применяться в качестве пищевых добавок. Рекомендованные приемлемые уровни глютена составляют <20 ppm (20 мг на 1 кг сухого продукта) [4]. Некоторые лекарства содержат глютен, поэтому перед их применением необходимо внимательно изучить инструкцию или проконсультироваться с врачом или фармацевтом. Крупами, не содержащими глютен, считаются рис, гречиха, кукуруза, пшено.

В настоящий момент созданы специализированные безглютеновые продукты — заменители хлебобулочных, кондитерских и макаронных изделий (хлеб, макароны, кексы, печенье, йогурты, мука) для питания больных с целиакией. В Украине эти продукты представлены фирмами «Доктор Шер» (Италия), «Орган». Созданы молочные смеси для питания детей первого года жизни и лечебные смеси, не содержащие глютен. Выпускают детские каши без глютена фирмы «Нестле», «Детолакт». На отсутствие глютена в продукте указывает знак «перечеркнутый колосок».

Причины неэффективности безглютеновой диеты: у пациента не целиакия, в диете присутствует скрытый глютен, у больного лактазная недостаточность, гельминтоз.

При несоблюдении безглютеновой диеты у больных целиакией в 40–100 раз, по сравнению с популяцией в целом, повышается риск развития гастроинтестинальной карциномы или лимфомы, которые развиваются у 15% больных целиакией.

Элиминация глутена является основополагающим в лечении целиакии, но необходимо откорректировать дефицитные состояния, возникшие на фоне синдрома мальабсорбции, и вторичные нарушения со стороны других органов и систем. Рекомендуется прием витаминов, ферментов, препаратов кальция, железа. Только при тяжелом торпидном течении прибегают к глюкокортикоидам.

Прогноз благоприятный при своевременно начатой, строгой пожизненной диете.

В мире проблема целиакии является достаточно актуальной. Проводятся исследования, направленные на создание «безглютеновых» сортов злаковых, на иммуниза-

цию грудных детей (создание вакцин против целиакии), поиск новых лекарственных средств (блокаторы выработки зонулина, блокаторы тканевой трансглутаминазы, блокаторы дезаминирования глутена).

Существует множество организаций, обществ, ассоциаций, которые занимаются проблемами больных целиакией. Основные задачи и цели обществ лиц, больных целиакией, следующие: распространение информации о целиакии на всех уровнях общества; забота об интересах больных целиакией; социальная поддержка; организационное развитие общества.

В Украине существует общество больных целиакией, задача которого — информировать о целиакии, помогать в вопросах диагностики, питания и т.д., но многие проблемы пока остаются не решенными:

1. Отсутствие закона о маркировке продуктов на содержание в них глютена.
2. Небольшой выбор продуктов (всего 2 производителя).
3. Высокая цена импортных продуктов.
4. Социальная незащищенность пациентов: в детских садах нет групп со специализированным питанием; в учебных заведениях детей не обеспечивают специализированным питанием; нет социальной дотации для больных целиакией; инвалидность дают на короткий срок.
5. Отсутствует настороженность врачей-педиатров, подростков врачей, терапевтов, аллергологов, гинекологов, гастроэнтерологов, неврологов и других.

Целиакия — заболевание с тяжелым стратегическим поражением организма человека в разные возрастные периоды. Осознание этого вопроса врачами и населением будет способствовать улучшению состояния здоровья популяции. При всех случаях торпидного течения любой патологии необходимо исключить целиакию — заболевание, разрушающее из года в год организм человека с детского и до зрелого возраста. Своевременная диагностика и правильно назначенная диета позволят существенно изменить качество жизни и прогноз пациентов, а также сократить затраты на лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулова Е.А. Остеопения и остеопороз у больных с заболеваниями, сопровождающимися синдромом нарушенного всасывания / Е.А. Абдулова // Гастроэнтерология : науч.-практ. журнал Санкт-Петербурга. — 2008. — № 2–3. — С. 39–41.
2. Глютенчувствительная целиакия и профилактика аутоиммунных и онкологических заболеваний / А.И. Парфенов, Е.А. Сабельникова, Л.М. Крумс, Р.Б. Гудкова // Терапевтический архив. — 2007. — № 2. — С. 5–11.
3. Губська Е.Ю. Анализ состояния гастродуоденальной зоны у больных целиакией / Е.Ю. Губська // Сучасна гастроентерологія. — 2007. — № 1 (33). — С. 24–26.
4. Клинические аспекты целиакии у детей: пос. для практических врачей-педиатров // Н.А. Коровина, И.Н. Захарова [и др.] — М.: МедЭкспертПресс, 2007. — 79 с.
5. Лабораторная диагностика целиакии / В.Л. Эммануэль, Н.В. Вохмянина, М.О. Ревнова, И.Н. Красногорский // Метод. рекомендації. — СПб., 2004. — 25 с.
6. Парфенов А.И. Нарушение минеральной плотности костной ткани у больных целиакией / А.И. Парфенов, О.А. Кондратьева // Терапевтический архив. — 2006. — № 3. — С. 85–88.
7. Передерий В.Г. Целиакия: актуальность проблемы для семейного врача. Клинико-лабораторные особенности и диагностика / В.Г. Передерий, Е.Ю. Губская // Семейна медицина. — 2006. — № 2. — С. 34–36.
8. Проблемы иммунологической диагностики целиакии у детей / Е.А. Рославцева, Ю.А. Лысиков [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2005. — Приложение 2. — С. 56–60.
9. Распространенность целиакии в нижегородской области среди пациентов группы риска / А.А. Репин, Ю.А. Богдарин, Б.В. Саранцев [и др.] // Терапевтический архив. — 2008. — № 2. — С. 38–44.
10. Ревнова М.О. Целиакия: болезнь или образ жизни / М.О. Ревнова, И.Э. Романовская. — СПб., 2006. — 144 с.
11. Романенко О.П. Необходимость организации селективного скрининга на целиакию / О.П. Романенко, Н.В. Вохмянина // Лечащий врач. — 2000. — № 10. — С. 36–37.
12. Целиакия у детей: диагностика и лечение / И.Н. Захарова, Н.А. Коровина [и др.] // Педиатрия. — 2008 / — № 1.
13. Autoimmune cholangitis in a patient with celiac disease: a case report and review of the literature / С. А. Gogos, V. Nikolopoulou, V. Zolota [et al.] // J. Hepatol. — 1999. — № 30. — P. 321–324.
14. Autoimmune thyroid disease and celiac disease in children / N. Ansaldi, T. Palmas, A. Corrias [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2003. — № 37 (1). — P. 63–66.
15. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease / M.T. Bardella, M. Vecchi, D.Conte [et al.] // Hepatology. — 1999. — № 29 (3). — P. 654–657.
16. Coeliac disease in Williams syndrome / A. Giannotti, G. Tiberio, M. Castro [et al.] // J. Med. Genet. — 2001. — № 38 (11). — P. 767–768.
17. Duodenal Bulb in Celiac Disease: A Multicenter Study / M. Bonamico, E. Thanasi [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2008. — № 47 (5). — P. 618–622.

18. Fasano A. European and North American populations should be screened for coeliac disease / A. Fasano // *Gut*. — 2003. — № 52. — P. 168—169.
19. Fasano A. Physiological, Pathological, and Therapeutic Implications of Zonulin-Mediated Intestinal Barrier Modulation: Living Life on the Edge of the Wall / A. Fasano // *Am. J. Pathol.* — 2008. — № 173. — P. 1243—1252.
20. Hematologic manifestation of childhood celiac disease / T. Fisgin, N. Yarali, F. Duru [et al.] // *Acta Haematol.* — 2004. — № 111. — P. 211-214.
21. Hill I.D. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition / I.D. Hill, M.H. Dirks, G.S. Liptak [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2005. — № 40. — P. 1—19.
22. Holmes G.K. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes / G.K. Holmes // *Arch. Dis. Child.* — 2002. — № 87 (6). — P. 495—498.
23. Kaukinen K. Celiac disease in patients with severe liver disease: Gluten-free diet may reverse hepatic failure / K. Kaukinen, L. Halme, P. Collin [et al.] // *Gastroenterology*. — 2002. — № 122. — P. 881—888.
24. Mody R.J. Refractory iron deficiency anemia as the primary clinical manifestation of celiac disease / R.J. Mody, P.I. Brown, D.S. Wechsler // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2003. — № 25. — P. 169—172.
25. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, Celiac Disease. — 2004. — P. 1—14.
26. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Italian Down syndrome patients: a multicenter study / M. Bonamico, P. Mariani, H.M. Danesi [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2001. — № 33 (2). — P. 139—143.
27. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome / M. Bonamico, A.M. Pasquino, P. Mariani [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — № 87 (12). — P. 5495—5498.
28. Prevalence of celiac disease among children in Finland / M. Maki, K. Mustalahti, J. Kokkonen [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — № 348 (25). — P. 2517—2524.
29. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study / A. Fasano, I. Berti, T. Gerarduzzi [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2003. — № 163. — P. 286—292.
30. Prevalence of coeliac disease in patients with thyroid autoimmunity / R. Valentino, S. Savastano, A.P. Tommaselli [et al.] // *Horm. Res.* — 1999. — № 51 (3). — P. 124—127.
31. Rashid M. Diagnosing Celiac Disease With a Positive Serological Test and Without an Intestinal Biopsy / M. Rashid // *Pediatrics*. — 2005. — № 116. — P. 1054—1055.
32. Ravikumara M. Ninety percent of celiac disease is being missed / M. Ravikumara, V.K. Nootigattu, B.K. Sandhu // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2006. — № 45 (4). — P. 497—499.
33. Rodrigues A.F. Investigation and management of coeliac disease / A.F. Rodrigues, H.R. Jenkins // *Arch. of Dis. in Childhood*. — 2008. — № 93. — P. 251—254.
34. Role of human-tissue transglutaminase IgG and anti-gliadin IgG antibodies in the diagnosis of coeliac disease in patients with selective immunoglobulin A deficiency / A. Lenhardt, A. Plebani, F. Marchetti [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2004. — № 36. — P. 730—734.
35. Saturation of the 5q31-q33 candidate region for coeliac disease / S. Percopo, M.C. Babron, M. Whalen, S. de Virgiliis [et al.] // *Ann. Hum. Genet.* — 2003. — № 67. — P. 265—268.
36. Undiagnosed coeliac disease at age seven: population based prospective birth cohort study / P.J. Bingley, A.J. Williams, A.J. Norcross [et al.] // *BMJ*. — 2004. — № 328 (7435). — P. 322—323.

ВИРІШЕНІ ТА НЕВИРІШЕНІ ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ЦЕЛІАКІЇ В ДІТЕЙ

Л.М. Боярська, К.О. Іванова

Запорізький державний медичний університет, Україна

Резюме. Висвітлено сучасні уявлення про поширеність целіакії, діагностичні можливості, які сприяють своєчасній діагностиці захворювання, виявленню особливостей клінічного перебігу хвороби, а також встановленню проблем лікування хворих дітей з целіакією.

Ключові слова: целіакія, епідеміологія, клінічна картина, діагностика, лікування, діти.

SOLVED AND UNSOLVED PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CELIAC DISEASE IN CHILDREN

L.N. Boyarskaya, E.A. Ivanova

Zaporizhzhya State Medical University, Ukraine

Summary. In this article we report about the current understanding of the prevalence of celiac disease, diagnostic opportunities, allowing time to diagnose the disease, clinical manifestations of the disease, and problems of treatment of children with celiac disease.

Key words: celiac disease, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment, and children.