

Синдром мальабсорбции у детей раннего возраста

А.А.Нижевич



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Целиакия у детей

МКБ 10: **K90.0**

Год утверждения (частота пересмотра): **2016** (пересмотр каждые 3 года)

Целиакия

- **Определение**

- Целиакия (coeliacia; греч.: koilikos - кишечный, страдающий расстройством кишечника; син.: глютенная болезнь, глютенная энтеропатия, нетропическая спру, болезнь Ги-Гертера-Гейбнера, англ.- coeliac disease; шифр по МКБ-10 - К 90.0) – хроническая генетически детерминированная аутоиммунная Т-клеточно-опосредованная энтеропатия, характеризующаяся стойкой непереносимостью специфических белков эндосперма зерна некоторых злаковых культур с развитием гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки и связанного с ней синдрома мальабсорбции. "Токсичными" для больных целиакией являются т.н. проламины (спирторастворимые протеины, богатые глутамином и пролином), а именно: глиадин пшеницы, секалин ржи и хордеин ячменя. Токсичность авенина овса в последнее время обсуждается, однако для практической деятельности его пока следует относить к числу токсичных. Часто в медицинской литературе все токсичные для больных целиакией белки злаковых для краткости обозначаются термином «глютен».

Эпидемиология

- * Данные о распространенности заболевания в настоящее время подвергаются пересмотру. По ранее опубликованным данным распространенность целиакии колеблется в широких пределах по данным различных исследователей - от 1:500 до 1:3000 со средним значением 1:1000: в Эстонии частота заболевания составляет 1:2700 (в 1990-1992 гг), в Ирландии - 1:555, в Италии - 4,6:1000, в Австрии - 1:476, в Париже среди европейского населения 1:2000, в Швеции- 1 -3,7:1000 (Auricchio.S. et al., 1988; Rampal P. et al., 1990; Nibo O. et al., 1992). Крайне редко ее выявляют в Африке, Японии и Китае. Предполагаемая распространенность в России - 1:1000.

Патогенез I

- * Основную схему можно представить следующим образом: в начале заболевания глютен связывается со специфическими рецепторами эпителиоцитов, детерминированными генами HLA. В ответ на действие глютена происходит атрофия ворсинок тонкой кишки, в процесс активно вовлекается лимфоидная ткань кишки.
- * При прогрессировании процесса запускается аутоиммунный механизм, результатом которого является выработка аутоантител, в том числе к тканевой трансглутаминазе (tTG), антиретикулиновых и антиэндомизийных.
- * Повреждение гликокаликса, а также щеточной каемки энтероцитов с мембранными ферментами, к которым относятся лактаза, сахараза, мальтаза, изомальтаза и другие, приводит к непереносимости соответствующих пищевых веществ.

Патогенез II

- * При нарушении ферментативной активности некоторое количество пищи попадает в дистальные отделы в нерасщепленном состоянии. Вследствие же нарушенной проницаемости (так как при целиакии имеется нарушение барьерной функции тонкой кишки), во внутреннюю среду попадает большое количество 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 непереварившихся 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.

Патогенез III

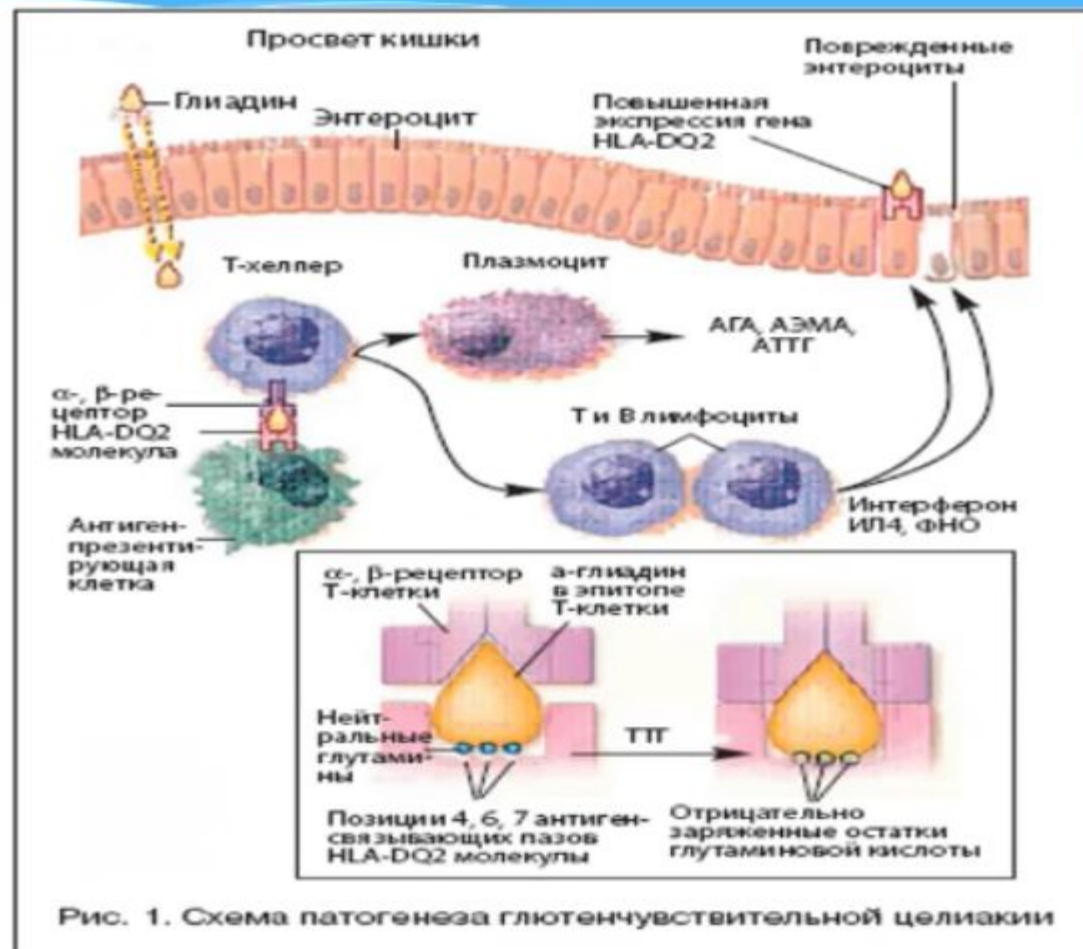


Рис. 1. Схема патогенеза глютеновчувствительной целиакии

Классификация

Говоря о клинической картине целиакии, в настоящее время выделяют *симптомные* (с гастроэнтерологическими симптомами и внекишечными проявлениями) и *бессимптомные* формы заболевания.

У пациентов с *бессимптомной (скрытой) формой* целиакии отсутствуют какие-либо проявления заболевания. Диагноз в этом случае устанавливается в ходе скрининговых обследований или при обследовании родственников.

Вопрос о выделении *потенциальной целиакии* (наличие повышенного уровня специфических антител и характерных генетических маркеров при нормальной структуре СОТК) на настоящий момент остается дискуссионным.

Рефрактерная целиакия характеризуется отсутствием ответа (клинического, серологического, морфологического) на безглютеновую диету. Рефрактерная форма целиакии (при безусловном исключении нарушений безглютеновой диеты) совершенно не характерна для детей и требует продолжения диагностического поиска.

Выделяют периоды заболевания: латентный, клинической манифестации (активный), ремиссии, декомпенсации.

Латентный период продолжается от момента введения глютена до начала клинических проявлений заболевания и может продолжаться от нескольких дней до многих лет. Чаще не диагностируется, может быть выявлен при целенаправленном диагностическом поиске в группах риска.

Активный период (период клинической манифестации).

Период неполной ремиссии (начальная ремиссия) наступает, как правило, спустя 3 – 6 месяцев после назначения строгой безглютеновой диеты; отмечается уменьшение выраженности основных симптомов, снижение титров специфических антител, при наличии определенных признаков атрофической энтеропатии в ССТК;

Период полной ремиссии (клинико-серологическая, морфологическая ремиссия) возможен не ранее, чем через 1 – 1,5 года от начала строгой безглютеновой диеты и характеризуется отсутствием специфических антител и нормализацией морфологической структуры слизистой оболочки тонкой кишки.

При несоблюдении безглютеновой диеты заболевание вновь переходит в *активный период (декомпенсации).*

1.6. Примеры формулировки диагнозов.

- *Целиакия, симптомная (типичная) форма, период манифестации; белково-энергетическая недостаточность питания (кахексия); синдром экссудативной энтеропатии;*
- *Целиакия, симптомная, период манифестации, железодефицитная анемия;*
- *Целиакия, симптомная, остеопения;*
- *Инсулин-зависимый сахарный диабет. Целиакия;*
- *Аутоиммунный тиреоидит. Целиакия.*

1.7 Клиническая картина

Наиболее яркие симптомы заболевания, как правило, отмечаются у детей первых лет жизни, при этом в клинической картине доминируют гастроинтестинальные проявления (табл. 1).

Таблица 1 - Клинические проявления целиакии у детей раннего возраста

Гастроинтестинальные симптомы	<ul style="list-style-type: none">• боли в животе• диарея, обильный зловонный стул
	<ul style="list-style-type: none">• стеаторея• метеоризм, увеличение живота• рвота• стойкие запоры• нарушение аппетита
Неспецифические симптомы	<ul style="list-style-type: none">• задержка физического развития• потеря в весе• мышечная гипотония• апатия, негативизм

Таблица 2 - Клинические проявления целиакии у детей старшего возраста

<p>Неспецифические симптомы</p>	<ul style="list-style-type: none"> • хроническая усталость • слабость, утомляемость • раздражительность
<p>Гастроинтестинальные симптомы</p>	<ul style="list-style-type: none"> • рецидивирующие боли в животе • вздутие живота • тошнота • запоры • повышение печеночных трансаминаз
<p>Изменения со стороны кожи и слизистых</p>	<ul style="list-style-type: none"> • герпетиформный дерматит • алопеция • витилиго • атопический дерматит • афтозный стоматит, хейлиты
<p>Изменения со стороны костной системы</p>	<ul style="list-style-type: none"> • боли в костях • остеопороз, остеомалация, повторные переломы • артриты, боли в суставах • множественный кариес, дефект зубной эмали • низкий рост
<p>Гематологические проявления</p>	<ul style="list-style-type: none"> • рефрактерная к терапии железодефицитная или В₁₂ дефицитная анемия • кровотечения
<p>Неврологические проявления</p>	<ul style="list-style-type: none"> • головные боли • нарушения сна • депрессия • полинейропатия • атаксия
<p>Нарушения репродуктивной функции</p>	<ul style="list-style-type: none"> • задержка полового развития • женское и мужское бесплодие • привычное невынашивание беременности, спонтанные аборт, мертворождения

Клиническая картина I

- * В типичном случае целиакия манифестирует через 1,5-2 месяца после введения злаковых продуктов в питание, как правило, в 6-8-месячном возрасте ребенка. Манифестация целиакии возможна после инфекционного заболевания (кишечной инфекции, ОРВИ), которое является провоцирующим фактором, а также без связи с каким-либо заболеванием или состоянием.
- * Первыми симптомами типичной целиакии являются эмоциональная лабильность, снижение аппетита, замедление темпов прибавки массы тела.
- * **Характерные симптомы:**
- * учащение стула, полифекалия, стеаторея, увеличение окружности живота на фоне снижения массы тела, признаки гипотрофии (снижение массы тела, истончение подкожного жирового слоя, снижение мышечного тонуса, утрата ранее приобретенных навыков и умений, гипопропротеинемические отеки).

Внешний вид больной целиакией



Группы риска

- * **Группы риска по целиакии:**

- лица с хроническими поносами;
- лица с отставанием в физическом и/или половом развитии;
- лица с остеопорозом;
- лица с железодефицитной или мегалобластной анемией;
- близкие родственники больных целиакией.
- Лицам из групп риска рекомендуется обследование с целью исключения целиакии.

*

Диагностика

- * Диагноз ставится на основании:
 - Характерных клинических проявлений и данных анамнеза
 - Специфичных данных гистологического исследований слизистой оболочки тонкой кишки.
 - Положительных результатов серологического обследования.
- * Важно, что обследование должно быть проведено в активном периоде заболевания до назначения безглютеновой диеты.

Диагностика

- * **Эндоскопические и гистологические признаки целиакии**
- * Больным с подозрением на целиакию обязательно проведение эндоскопическое исследование двенадцатиперстной кишки и, желательно, тощей кишки со взятием биопсии слизистой оболочки двенадцатиперстной и/или тощей кишки с последующим гистологическим исследованием.
- * Патогномоничных **эндоскопических признаков** целиакии нет. Описаны следующие признаки, являющиеся тем не менее характерными: отсутствие складок в тонкой кишке (кишка в виде "трубы") и поперечная исчерченность складок.

Эндоскопическая картина целиакии



2.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендовано проведение эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС) [1-4, 7,8].

(Сила рекомендаций – I; достоверность доказательств – A)

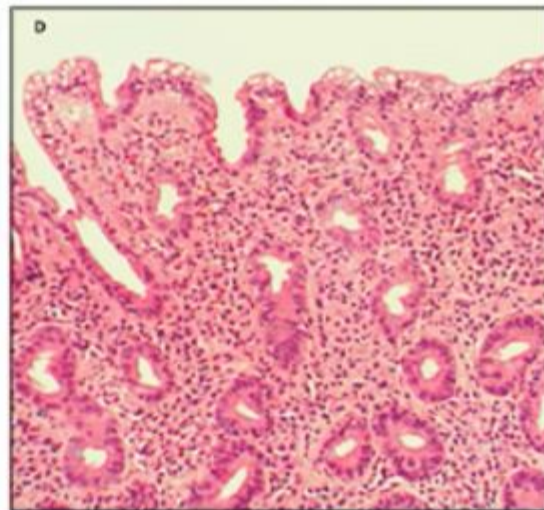
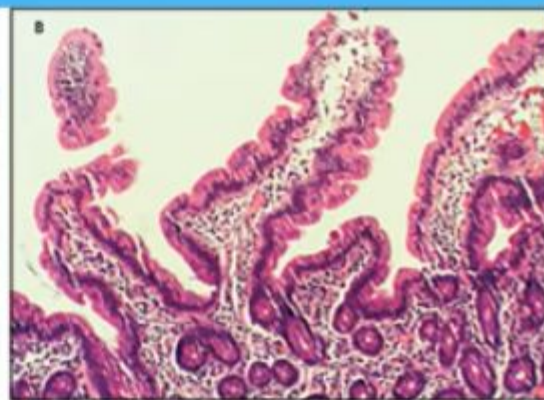
Комментарии: заподозрить целиакию при проведении эндоскопического исследования можно на основании таких макроскопических признаков, как уплощение или исчезновение циркулярных складок слизистой двенадцатиперстной кишки, появление поперечной исчерченности складок, ячеистого рисунка или микронодулярной структуры слизистой (рис. 3).



Рис. 3 - Эндоскопические признаки целиакии

Однако, макроскопическая картина слизистой может оставаться нормальной, что не позволяет использовать эндоскопическое исследование в качестве основного диагностического метода. Повысить диагностическую ценность эндоскопии у пациентов с целиакией стало возможным с использованием современных эндоскопов, имеющих высокую разрешающую способность, а также путем применения иммерсионной техники визуализации ворсинок слизистой – конфокальной эндоскопии.

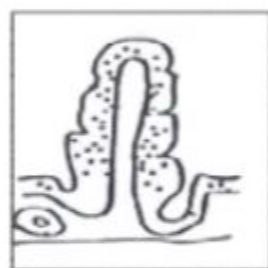
Гистологическая картина целиакии



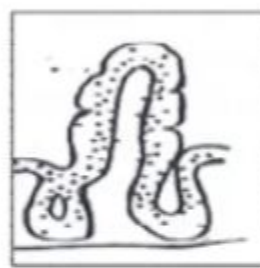
Диагностика

- * Морфологические изменения слизистой оболочки, характерные для целиакии, включают:
 - Частичную или полную атрофию (значительное снижение высоты) ворсинок
 - Удлинение крипт, и, соответственно, снижение соотношение высота ворсинки/глубина крипты ниже 1,5
 - Увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов
 - Массивную инфильтрацию собственной пластинки плазмócитами, лимфоцитами

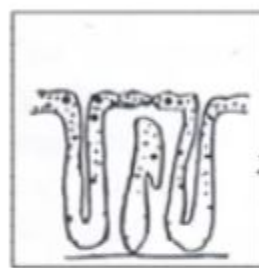
В настоящее время для патоморфологической диагностики используется классификация степеней энтеропатии по M.N. Marsh (1992), в соответствии с которой выделяют 3 типа повреждений СOTК: 1 тип (Marsh 1) - «инфильтративный», 2 тип (Marsh 2) - «гиперпластический» и 3 тип (Marsh 3) - «деструктивный» (рис. 4).



Marsh 1
инфильтративный



Marsh 2
гиперпластический



Marsh 3
деструктивный

- Типы повреждения слизистой по классификации Marsh M. (1992)

В 1999 году Oberhuber G. предложил модификацию классификации Marsh, указав на необходимость определения количества межэпителиальных лимфоцитов (в пересчете на 100 эпителиальных клеток), а также выделения 3 степеней атрофических изменений. Гистологическая классификация Marsh-Oberhuber используется в диагностике целиакии до настоящего времени и включает в себя 5 типов повреждений СOTК (табл. 4, рис. 5).

Таблица 4 -
 Гистологическая классификация целиакии Marsh-Oberhuber (1999)

	Тип 0	Тип 1	Тип 2	Тип 3a	Тип 3b	Тип 3c
МЭЛ	<40	>40	>40	>40	>40	>40
Крипты	норма	норма	гипертрофия	гипертрофия	гипертрофия	гипертрофия
Ворсинки	норма	норма	норма	умеренная атрофия	выраженная атрофия	отсутствуют

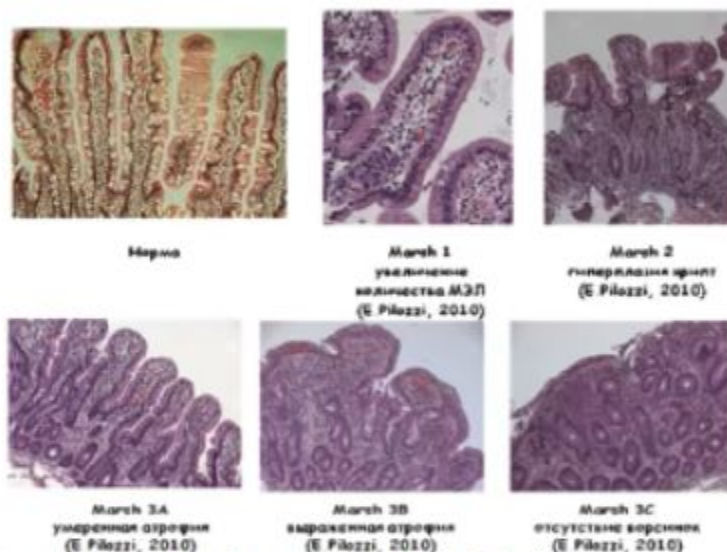


Рис. 5 - Гистологическая классификация целиакии Marsh-Oberhuber

Выявление при микроскопическом исследовании 2, 3A-C типов повреждения, является достаточным основанием для диагностики целиакии у серологически положительных пациентов, даже при отсутствии у них клинических проявлений заболевания.

Выявление при световой микроскопии повышенного количества межэпителиальных лимфоцитов (тип 1 по Marsh-Oberhuber) не может служить основанием для диагностики целиакии и требует проведения дополнительных исследований (иммуногистохимии), результаты которых должны расцениваться в совокупности с клинической картиной заболевания, данными серологических тестов и HLA-типирования.

2.5 Иная диагностика

Рекомендуется проведение провокационного теста (нагрузка глютенем) детям, которым была начата безглютеновая диета при отсутствии серологического и морфологического подтверждения или в сомнительных случаях [1].

(Сила рекомендаций – 2 достоверность доказательств – С)

Комментарии: *на практике приходится сталкиваться с пациентами, которым безглютеновая диета была начата при отсутствии серологического и морфологического подтверждения, или результаты первичного обследования позволяют усомниться в правильности диагноза. В таких случаях выполнение нагрузки глютенем является единственным способом верифицировать диагноз. Перед проведением нагрузки целесообразно проведение генетического исследования – отрицательные результаты теста делают невозможным развитие целиакии и исключают необходимость проведения провокации. Выполнение провокационного теста требует обязательного проведения двух эндоскопических исследований с забором биопсий: первое – на фоне безглютеновой диеты, второе – при появлении клинических симптомов заболевания на фоне употребления в пищу*

2.5 Иная диагностика

глютеносодержащих продуктов или через 6 месяцев при отсутствии признаков рецидива заболевания. Нагрузку глютенom рекомендуют проводить, подсыпая глютеный порошок в пищу и не давать пациенту пшеничного хлеба (печенья, выпечки), так как, в случае подтверждения диагноза целиакии, повторно запретить употребление этих продуктов ребенку будет очень трудно. Ежедневная доза при проведении провокации должна быть не менее 10 г глютена, что соответствует 150 г муки или 200 г пшеничного хлеба. Порошок глютена в российских условиях недоступен, поэтому в наших условиях мы рекомендуем давать пациенту ежедневно 1 порцию (примерно 250 г) манной каши или вермишели. Если биопсия, проведенная через 6 месяцев употребления глютена не выявляет никаких изменений, морфологическое исследование необходимо повторить спустя 2 года от начала нагрузки глютенom. Если структурные изменения слизистой и к этому времени отсутствуют, рекомендовано динамическое наблюдение за пациентами с проведением эндоскопического исследования при появлении симптомов или повышении уровня антител в сыворотке крови.

Диагностика

- * Больным с целиакией для подтверждения диагноза должно быть проведено серологическое исследование.
- * Возможно определение в крови антиглиадиновых (AGA), антиэндомизимальных (АЕМА) антител, а также антител к тканевой трансглутаминазе (anti-tTG). В настоящее время наиболее информативным считается определение anti-tTG, в то время как наиболее доступным является определение AGA. В случае определения AGA обязательна оценка двух подклассов антител (IgA и IgG).

2.5 Иная диагностика

- Рекомендуется проведение провокационного теста (нагрузка глютенем) детям, которым была начата безглютеновая диета при отсутствии серологического и морфологического подтверждения или в сомнительных случаях [1].

(Сила рекомендаций – 2 достоверность доказательств – С)

Комментарии: на практике приходится сталкиваться с пациентами, которым безглютеновая диета была начата при отсутствии серологического и морфологического подтверждения, или результаты первичного обследования позволяют усомниться в правильности диагноза. В таких случаях выполнение нагрузки глютенем является единственным способом верифицировать диагноз. Перед проведением нагрузки целесообразно проведение генетического исследования – отрицательные результаты теста делают невозможным развитие целиакии и исключают необходимость проведения провокации. Выполнение провокационного теста требует обязательного проведения двух эндоскопических исследований с забором биопсий: первое – на фоне безглютеновой диеты, второе – при появлении клинических симптомов заболевания на фоне употребления в пищу

2.5 Иная диагностика

глютеносодержащих продуктов или через 6 месяцев при отсутствии признаков рецидива заболевания. Нагрузку глютенom рекомендуют проводить, подсыпая глютеный порошок в пищу и не давать пациенту пшеничного хлеба (печенья, выпечки), так как, в случае подтверждения диагноза целиакии, повторно запретить употребление этих продуктов ребенку будет очень трудно. Ежедневная доза при проведении провокации должна быть не менее 10 г глютена, что соответствует 150 г муки или 200 г пшеничного хлеба. Порошок глютена в российских условиях недоступен, поэтому в наших условиях мы рекомендуем давать пациенту ежедневно 1 порцию (примерно 250 г) манной каши или вермишели. Если биопсия, проведенная через 6 месяцев употребления глютена не выявляет никаких изменений, морфологическое исследование необходимо повторить спустя 2 года от начала нагрузки глютенom. Если структурные изменения слизистой и к этому времени отсутствуют, рекомендовано динамическое наблюдение за пациентами с проведением эндоскопического исследования при появлении симптомов или повышении уровня антител в сыворотке крови.

Диагностика

- * Больным с целиакией для подтверждения диагноза должно быть проведено серологическое исследование.
- * Возможно определение в крови антиглиадиновых (AGA), антиэндомизиальных (АЕМА) антител, а также антител к тканевой трансглутаминазе (anti-tTG). В настоящее время наиболее информативным считается определение anti-tTG, в то время как наиболее доступным является определение AGA. В случае определения AGA обязательна оценка двух подклассов антител (IgA и IgG).

Диагностика

Таблица 1. Чувствительность и специфичность определения уровней в крови различных антител при целиакии (у взрослых).

Антитела	чувствительность	Специфичность
AEMA	97%	98%
IgG AGA	88%	92%
IgA AGA	52%	94%
anti-tTG	90%	96%

- Рекомендуется определение антител к деамидированным пептидам глиадина [1,2,5,6]

(Сила рекомендаций – I; достоверность доказательств – B)

Комментарии: *более специфичным маркером целиакии, по сравнению с AGA, могут быть антитела к деамидированным пептидам глиадина (aDPG). Антитела к деамидированным пептидам глиадина по чувствительности и специфичности не превосходят anti-tTG и EMA (1B). Для детей младше 2 лет определение антител к тканевой к тканевой трансглутаминазе должно сочетаться с определением антител к деамидированным пептидам глиадина.*

- Рекомендуется проведение скрининговых серологических исследований пациентам с аутоиммунными и эндокринологическими заболеваниями, так как они входят в группу риска по развитию целиакии [1,2].

(Сила рекомендации I; уровень доказательств A).

Комментарий: *Своевременное выявление целиакии и назначение безглютеновой диеты может предотвратить как прогрессирование основного заболевания, так и развитие тяжелых необратимых осложнений целиакии, включая T-клеточную лимфому и другие виды злокачественных новообразований (аденокарцинома желудка и кишечника, сквамозный рак пищевода).*

- Рекомендовано проведение серологической диагностики всем пациентам проводить до назначения лечебной диеты на фоне употребления обычного количества глютенсодержащих продуктов. Ограничение или исключение глютена в рационе может привести к быстрому снижению титра специфических антител, что сделает дальнейший диагностический поиск затруднительным, а иногда и невозможным [1].

(Сила рекомендации I; уровень доказательств A).

- Рекомендовано проведение генетического исследования [1-4,9].

(Сила рекомендаций – I; достоверность доказательств – B)

Комментарии: *Генетическое исследование предполагает определение наличия у пациента характерных аллелей HLA-DQ2/DQ8. HLA-DQ2 гетеродимер кодируется в цис-конфигурации HLA-DR3-DQA1*0501 DQB1*0201, в транс-конфигурации HLA-DR11-DQA1*505 DQB1*0301; DR7 – DQA1*0201 DQB1*0202; DQ8 – гетеродимер кодируется DQA1*0301 DQB1*0302. Отрицательные результаты генетического типирования имеют высокую прогностическую ценность, позволяя исключить целиакию. Наличие данных гаплотипов у 30% здорового населения не позволяет использовать данное исследование в качестве скринингового метода и не является основанием для постановки диагноза целиакии. HLA-DQ2/DQ8 генотипирование должно использоваться для исключения целиакии, перед принятием решения о необходимости проведения глютенной нагрузки. Генетическое типирование может быть использовано для исключения диагноза целиакии в сложных диагностических случаях. Ценность генетических маркеров при этом определяется тем, что они не зависят от того, находится ли пациент в момент исследования на безглютеновой диете или нет.*

Лечение

- * Ключевым методом лечения целиакии и профилактики ее осложнений является строгая и пожизненная аглиадиновая (безглютеновая) диета!
- * Из питания следует исключить все злаки, кроме риса, гречки, кукурузы, пшена, а также продукты, которые могут их содержать.
- * Условно выделяют группы продуктов, которые содержат т.н. явный или скрытый глютен. Различия заключаются в том, что в спецификации продуктов, содержащих "явный глютен", указано наличие глютен-содержащих компонентов, а в продуктах, содержащих "скрытый глютен" – не указано.
- * Глютен содержится в продуктах, содержащих рожь, пшеницу, ячмень, овес и продукты их переработки (мука и хлеб из соответствующих злаков, хлебобулочные, макаронные и кондитерские изделия, крупы – пшеничная, манная, овсяная, перловая, "Геркулес", толокно, перловая, ячневая, "Артек", "Полтавская", "7 злаков", "4 злака" и т.п., отруби, "Мюсли", детские каши, хлеб, кондитерские изделия, макаронные, котлеты, блюда в панировке и т.п.)

- * Глютен также содержат:
- * - вареные колбасы, сосиски, полуфабрикаты из измельченного мяса и рыбы;
- * -мясные и рыбные консервы;
- * -многие овощные и фруктовые консервы, в т.ч. томатные пасты, кетчупы;
- * -мороженое, йогурты, сыры
- * -маргарины с глютен-содержащими стабилизаторами;
- * -некоторые виды уксусов и салатных соусов, майонезов;
- * -соевые соусы;
- * -Многокомпонентные сухие приправы и пряности, («Вегета» и т.п.);
- * -концентрированные сухие супы, бульонные кубики;
- * -некоторые виды чая, кофе- и какао-смеси для быстрого приготовления;
- * -кукурузные хлопья при использовании ячменной патоки;
- * -имитации морепродуктов - крабовые палочки и др.;
- * -карамель, соевые и шоколадные конфеты с начинкой, "чупа-чупс", восточные сладости, повидло промышленного производства;

- * Нетоксичными злаковыми при целиакии считаются рис, гречиха, кукуруза, пшено. Безопасными являются также мука и крахмалы, приготовленные из картофеля, тапиоки, маниоки, батата, бобов, гороха, сои, различных орехов.
- * Больные с целиакией могут употреблять мясо, рыбу, овощи, фрукты, яйца, молочные продукты, высшие сорта колбас и сосисок (требуется уточнение состава), рис, бобовые, греча, кукуруза, пшено, шоколад, мармелад, некоторые конфеты, зефир, некоторые сорта мороженого.

- * Коррекция процессов переваривания проводится назначением препаратов высокоактивных панкреатических ферментов (Креон). Доза препарата определяется возрастом ребенка, характером питания и выраженностью стеатореи.
- * На фоне выраженной диареи могут назначаться адсорбенты-мукоцитопротекторы (Смекта), тогда как антидиарейное средство лоперамид используется в крайнем случае и с осторожностью.
- * При необходимости проводится коррекция нарушений кишечной микрофлоры(Нормобакт, Примадофилюс).



5. Профилактика и диспансерное наблюдение

5.1 Профилактика

Не разработана.

Существовавшие до последнего времени представления, что продолжительное грудное вскармливание, введение глютен-содержащего прикорма в малых дозах на фоне грудного вскармливания в возрасте «окна толерантности» (4-6 месяцев) или отсроченное введение глютена снижают частоту возникновения целиакии, опровергнуто в ходе ряда многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в частности, проекта PreventCD [13] и поэтому не рекомендовано использовать данные методики.

(Сила рекомендации 2; уровень доказательств A).

5.2 Мониторинг состояния пациентов с целиакией

Пациентам с тяжелыми проявлениями синдрома мальабсорбции (выраженные степени белково-энергетической недостаточности, нарушения водно-электролитного обмена) нуждаются в госпитализации в стационар гастроэнтерологического профиля для проведения полной диагностической программы, коррекции метаболических нарушений, проведения энтерального/парентерального питания, подбора индивидуального варианта безглютеновой диеты, реабилитационных мероприятий. Длительность первичной госпитализации может составлять 14-21 день и более.

Пациентам с малосимптомным течением целиакии диагностическая программа с комплексом терапии и оценкой эффективности безглютеновой диеты может проводиться в гастроэнтерологическом стационаре / дневном стационаре (длительность госпитализации 7 – 14 дней).

Пациентам с моносимптомным/бессимптомным течением целиакии комплекс первичной диагностики, при наличии диагностических возможностей (проведение ЭГДС, серологическая диагностика, HLA-типирование) может быть осуществлен в амбулаторных условиях. Тактика динамического наблюдения определяется тяжестью течения заболевания.

5.3 Диспансерное наблюдение при установленном диагнозе целиакии

Срок наблюдения: пожизненно. Ведение больного осуществляет детский гастроэнтеролог и сертифицированный диетолог.

Кратность наблюдения: после установки диагноза в течение первых двух лет – 1 раз в 6 месяцев, с 3-го года наблюдения при условии установления стойкой ремиссии и регулярных достаточных весоростовых прибавок – 1 раз в год.

Обследование в ходе диспансерного наблюдения: опрос, осмотр, измерение роста и массы, копрограмма, клиническое исследование крови, биохимическое исследование крови (общий белок, печеночные пробы, глюкоза, кальций, фосфор, железо, холестерин, триглицериды); УЗИ органов пищеварения и щитовидной железы, у девочек старше 12 лет - УЗИ органов малого таза, денситометрия поясничного отдела позвоночника; серологическое обследование. По показаниям проводится ЭГДС с биопсией СОТК, консультации специалистов (эндокринолога, стоматолога, остеолога, психолога и пр.). Серологическое исследование (IgG, IgA, анти-ТТГ, АГА) рекомендуется повторять ежегодно с целью объективного контроля за соблюдением БГД. Эндоскопическое/гистологическое обследование проводится при первом поступлении, в активном периоде заболевания и через 12-18 месяцев после первого обследования в случае клинической ремиссии, а также при ухудшении состояния больного. В случае стойкой ремиссии при установленном диагнозе целиакии, подтвержденном морфологически/гистологически, проведение повторных ЭГДС/биопсий является необоснованным.

5.3 Диспансерное наблюдение при установленном диагнозе целиакии

- Родственникам пациента рекомендуется провести серологическое исследование, а в случае выявления повышенных уровней специфических антител – провести полный комплекс обследования, включая эндоскопическое и гистологическое исследования.
- В качестве противорецидивного лечения рекомендована пожизненная строгая безглютеновая диета, являющаяся залогом нормализации строения и функций тонкой кишки, устранения обменных нарушений, обеспечения нормальных темпов физического, психического и полового развития ребенка. Дополнительное медикаментозное лечение проводится по индивидуальным показаниям.
- Рекомендовано проведение профилактических прививок в период ремиссии.
- Рекомендуется проведение противопневмококковой вакцинации в связи с повышенным риском пневмококковых инфекций[11].

(Сила рекомендации 2; уровень доказательств С).

Дополнительное медикаментозное лечение проводится по индивидуальным показаниям.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

6.1 Исходы и прогноз

Поздняя диагностика значительно увеличивает риск развития серьезных осложнений, таких как бесплодие, остеопороз, неврологические нарушения и онкологические заболевания (в частности, Т-клеточной лимфомы тонкой кишки). При строгом пожизненном соблюдении безглютеновой диеты прогноз благоприятный. При строгом соблюдении безглютеновой диеты более 5 лет риск онкологических заболеваний приближается к популяционному. Риск возникновения аутоиммунных заболеваний (в особенности аутоиммунного тиреоидита и сахарного диабета 1 типа) и остеопороза остается повышенным, что необходимо учитывать при диспансерном наблюдении.

Экссудативная энтеропатия

А.А.Нижевич

Определение

- * Экссудативная энтеропатия представляет собой патологическое состояние, характеризующееся потерей плазменных белков через желудочно-кишечный тракт и сопровождающееся признаками нарушения кишечного всасывания с выраженной гипопроотеинемией, отёчным синдромом, стеатореей. В англоязычной литературе чаще используется термин *protein-loss enteropathy* – белок-теряющая энтеропатия. В определенной степени синонимом может считаться термин «Интестинальная лимфангиэктазия», отражающий морфологическую основу данного заболевания.

Классификация

- * Экссудативную энтеропатию подразделяют на первичную, обусловленную патологическим выходом лимфы в просвет кишечника из аномальных лимфатических сосудов, и вторичную. В рамках первичной энтеропатии можно выделить 1-й тип – врождённая интестинальная лимфангиэктазия как изолированный патологический процесс в кишечнике с врождёнными аномалиями лимфатических сосудов разного калибра или их клапанного аппарата, а также 2-й тип – генерализованная лимфопатия, сопровождающаяся кишечной лимфангиэктазией.
- * Вторичная экссудативная энтеропатия возникает на фоне различных заболеваний желудочно-кишечного тракта.
- * По клиническому типу выделяют латентную, которая выявляется только с помощью специальных тестов, и явную, сопровождающуюся клиническими проявлениями.

Этиология

- * Интестинальная лимфангиэктазия может быть как врождённой, так и приобретённой, возникшей на фоне заболевания, приводящего к блокированию дренажа лимфы в кишечнике. Первичная лимфангиэктазия связана с такими анатомическими дефектами лимфатических сосудов различной локализации, в т.ч. гипо- и аплазия, лимфангиоматоз, лимфангиомиоматоз, кисты, эктазии, гипо- и аплазия лимфатических узлов и др.
- * Вторичная экссудативная энтеропатия наблюдается при многих заболеваниях, среди которых можно выделить следующие: целиакия, эрозии или изъязвления пищевода, желудка, или двенадцатиперстной кишки, аллергический гастроэнтерит, эозинофильный гастроэнтерит, гигантский гипертрофический гастрит (болезнь Менетрие), микроскопический колит, язвенный колит, псевдомембранозный колит, кишечные инфекции.
- * Кроме того, экссудативная энтеропатия может быть результатом повышенного давления в лимфатической системе, в частности, при заболеваниях органов дыхания (туберкулезе, пневмонии, муковисцидозе) и сердечнососудистой системы (сердечной недостаточности различного происхождения).

Патогенез I

- * Патофизиология этого заболевания непосредственно связана с транссудацией плазменных белков в просвет желудочно-кишечного тракта. В норме на объём кишечной лимфы наиболее выраженное влияние оказывает всасывание жира и воды.
- * Абсорбция воды увеличивает поток лимфы с низким содержанием белков. Перенос липидов значительно повышает лимфоток с высоким содержанием протеинов.
- * Развитие энтеральной потери лимфы может явиться результатом различных нарушений функциональной или Как правило, в генезе экссудативной энтеропатии принимают участие несколько механизмов.
- * Во всех этих случаях печень и ретикулоэндотелиальная система не способны компенсировать потерю белка из организма через пищеварительный тракт. Кроме того, вместе с белком через кишечную стенку теряются липиды, трансферрин, церулоплазмин, микроэлементы, некоторые витамины и пищеварительные ферменты.

Патогенез II

- * . Обструкция лимфатических сосудов и повышенное интестинальное лимфатическое давление в свою очередь приводят к выходу лимфы в просвет кишечника. Происходит потеря белков, иммуноглобулинов и лимфоцитов, что в свою очередь провоцирует угнетение как гуморальной, так и клеточной иммунных систем. Таким образом, возникает синдром экссудативной энтеропатии.
- * Массивная, хроническая утечка лимфоцитов из организма и различия в скорости синтеза различных субпопуляций приводит к преимущественному истощению длительно живущих тимус-зависимых клеток, ответственных за иммунологическую «память» и «надзор». Клинически это проявляется отсутствием реакций гиперчувствительности замедленного типа, неотторжением чужеродных трансплантатов и др.
- * Несмотря на выраженность гипо-γ-глобулинемии у больных экссудативной энтеропатией сохраняется механизм выработки специфических антител. Однако в связи с различиями скорости синтеза в итоге резко снижается уровень IgG, немного меньше падает концентрация IgM, а IgA и IgE сохраняются на нормальном уровне.

Патогенез III



Рис. Клинические проявления синдрома мальабсорбции.

Клиническая картина

- * Наиболее общим симптомом является отёчность ног или других областей тела, возникающая в связи с пониженным онкотическим давлением плазмы, с последующей транссудацией жидкости из капиллярной сети в подкожную жировую клетчатку. Отёки могут появиться с рождения или манифестировать в любом возрасте, носить персистирующий или интермиттирующий характер. Отёки часто бывают асимметричными. Нередко отёки подкожной жировой клетчатки сочетаются с выпотами в различные полости тела – брюшную, плевральную, перикардальную (с развитием соответствующей симптоматики).
- * Часто в анамнезе больные упоминают хроническую диарею, стеаторею, увеличение живота, а также серьёзная гипопропротеинемия и лимфопения в анализах крови. В подобных случаях жидкость в просвете брюшной полости (полученная в ходе абдоминальной пункции, показанием к которой явился асцит) имеет белую окраску, опалесцирует и по составу тождественна кишечной лимфе – хилусу. Такие больные жалуются на боли в животе, они теряют в весе. Могут отмечаться случаи желудочно-кишечных кровотечений.

Больные с экссудативной энтеропатией



Диагностика

- * Характерными лабораторными признаками данного заболевания являются диспротеинемия (абсолютная и относительная гипоальбуминемия и гипогаммаглобулинемия), стойкая абсолютная и относительная лимфопения, вторичные иммунологические расстройства (Т-лимфоцитарный дефект, значительное снижение уровня IgG и менее выраженный дефицит IgA и IgM).
- * Обнаружение плазменного белка в стуле в значительной степени подтверждает диагноз. Присутствие α 1-антитрипсина в стуле является важным диагностическим признаком. Измерение объема стула и концентрация α 1-антитрипсина в кале показывают плазменный клиренс α 1-антитрипсина. У пациентов с желудочной гиперацидностью, эта диагностика не точна в связи с распадом α 1-антитрипсина в среде, pH которой в этом случае ниже 3.
- * В общем анализе крови часто наблюдается лимфопения, которая позволяет отличить данное состояние от классического нефротического синдрома. Возможна также железodefицитная анемия.

Диагностика II

- * Эндоскопическое исследование может выявить расширенные лимфатические сосуды, выступающие над поверхностью слизистой оболочки кишечника, однако они могут быть и не обнаружены.
- * Основным методом диагностики экссудативной энтеропатии является биопсия стенки кишечника, проводимой во время эндоскопического исследования. При этом на гистологическом исследовании диагностируют лимфатическую обструкцию, расширение интестинальных лимфатических сосудов.
- * В некоторых случаях раннюю диагностику экссудативной энтеропатии позволяет провести ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, с помощью которого возможно выявить утолщение слизистой оболочки кишечной стенки и связанную с этим гиперемию, обнаруживаемую на цветной доплерографии. Абдоминальная сонография позволяет выявить утолщение желудочной/кишечной стенки с сохранением слоёв слизистой оболочки

Расширенные лимфатические
капилляры(симптом «манной
крупы»)



Лечение I

- * . В случае первичной экссудативной энтеропатии лечебные мероприятия сводятся к парентеральному введению белковых препаратов и соблюдению строгой диеты, разработанной специально для пациентов, страдающих данным заболеванием.
- * Для больных экссудативной энтеропатией разработана специальная диета, строгое соблюдение которой приводит к положительной динамике в лечении. Принцип данной диеты сводится к резкому ограничению животных жиров в рационе с их заменой растительным маслом, содержащим омега-3-жирные кислоты. Такая диета с дополнением триглицеридов со средней длиной (5-10) углеводородной цепи имеет явные преимущества у пациентов с лимфангэктазией.

Лечение II

- * У некоторых пациентов с гигантской гипертрофической гастропатией показана терапия, направленная на борьбу с *Helicobacter pylori*, чтобы снизить желудочную потерю белка.
- * Лечение вторичной экссудативной гастроэнтеропатии фокусируется на коррекции основного процесса, приводящего к этому заболеванию. Например, у пациента с застойной сердечной недостаточностью может наблюдаться положительная динамика в ответ на сердечные гликозиды и мочегонные средства. Пациентам с кишечными паразитами требуется одновременно проводить специфическую терапию антипаразитарными препаратами

Лечение III

* . Пациентам с кишечной лимфангиэктазией, у которых клинические и биохимические отклонения показателей не поддаются коррекции с помощью диеты, назначают глюкокортикоидные препараты (снижают проницаемость мембран), препараты соматостатина (снижают секрецию глюкагона, инсулина, серотонина, гастрина, вазоактивного интестинального пептида, секретина, мотилина и панкреатического пептида; уменьшают кровоток в висцеральных органах и т.д.), а также препараты интерферонов, механизм действия которых до конца не расшифрован. Также для лечения пациентов с болезнью Менетрие рекомендовано применение препаратов моноклональных антител против рецепторов эпидермального фактора роста.

Лечение IV

- * У некоторых пациентов с гигантской гипертрофической гастропатией показана терапия, направленная на борьбу с *Helicobacter pylori*, чтобы снизить желудочную потерю белка.
- * Предложено хирургическое лечение гигантской гипертрофической гастропатии (болезнь Менетрие) и местной лимфатической обструкции. Данный метод, однако, может быть эффективным лишь при ограниченной зоне поражения.

Лактазная недостаточность

Определение и терминология

Лактазная недостаточность (ЛН) – врожденное или приобретенное состояние, характеризующееся снижением активности расщепляющего молочный сахар лактозу фермента лактазы в тонкой кишке и протекающее скрыто или манифестно