

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России) – один из старейших и наиболее авторитетных российских медицинских вузов.

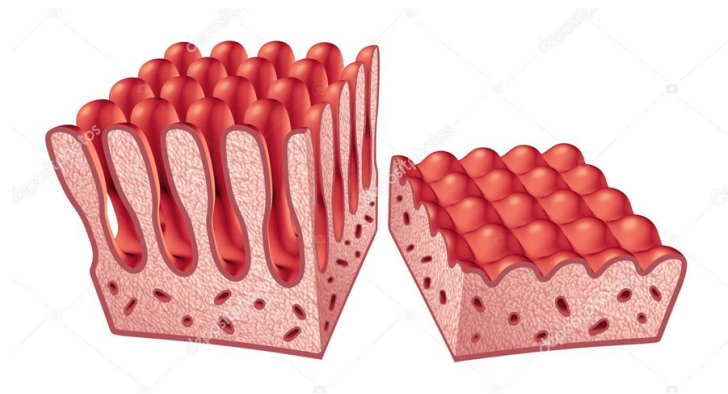
Целиакия

Подготовила: Сарыглар С. Ю.



Целиакия (глютеновая энтеропатия) - хроническая генетически детерминированная аутоиммунная Т-клеточно-опосредованная энтеропатия, характеризующаяся стойкой непереносимостью специфических белков эндосперма зерна некоторых злаковых культур с развитием атрофической энтеропатии и связанного с нею синдрома мальабсорбции.

Целиакия – иммуноопосредованное системное заболевание, которое возникает в ответ на употребление глютена или соответствующих проламинов генетически предрасположенными индивидуумами и характеризуется наличием широкой комбинации глютен-зависимых клинических проявлений, специфических антител (антител к тканевой трансглутаминазе TG2, антител к эндомизию (EMA), антител к деамидированным пептидам глиадина (DGP), наличием HLA-DQ2 или HLA-DQ8 гаплотипов и энтеропатии.



Эпидемиология

- Наибольшее число случаев заболевания регистрируется в странах Западной Европы, Австралии и Южной Америке - 1:(80-340) населения
- Женщин с целиакией больше, чем мужчин в 2 раза
- В клинической картине в настоящее время преобладают малосимптомные и скрытые формы заболевания, что существенно затрудняет процесс постановки диагноза. Поздняя диагностика значительно увеличивает риск развития серьезных осложнений, таких как бесплодие, остеопороз, неврологические нарушения и онкологические заболевания (в частности, Т-клеточная лимфома тонкой кишки)

Этиология заболевания

Основным этиологическим фактором развития целиакии является белковый компонент клейковины некоторых злаковых культур. Токсичными для больных являются растворимые в этаноле белки эндосперма зерна пшеницы (глиадины), ржи (секалины) и ячменя (хордеины), которые объединены в медицинской литературе общим названием «глютен». Из рекомбинантного $\alpha 2$ -глиадина выделен 33-мерный пептид, идентифицированный как инициатор иммуновоспалительного ответа. Благодаря высокому содержанию пролина, данный полипептид устойчив к воздействию всех желудочных, панкреатических и интестинальных протеиназ; его гомологи присутствуют во всех зерновых, токсичных при целиакии, и отсутствуют в нетоксичных злаках.

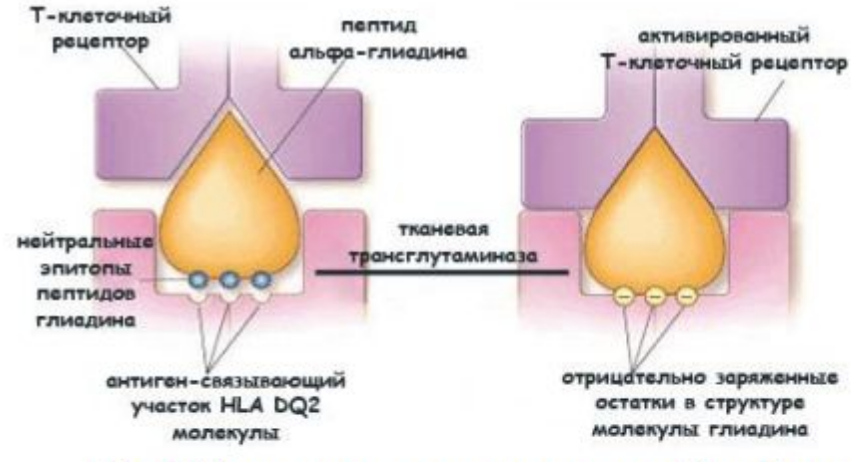
Считается, что глютен вызывает атрофию слизистой оболочки тонкой кишки, из-за чего нарушается кишечное всасывание, приводящее к различным расстройствам обмена веществ. Выделяют следующие причины данной патологии:

- неспособность ферментов расщеплять полипептиды;
- повышенная чувствительность слизистой оболочки к глютену, при которой эпителий становится мишенью иммунологического процесса;
- способствующие повреждению эпителия врожденные особенности рецепторов клеток кишечника;
- подготовленные вирусами (аденовирусами) особенности рецепторного аппарата клеток кишечника

Причину заболевания детей первых трех месяцев связывают с заболеванием матери и получением через грудное молоко производных глютена или антител.

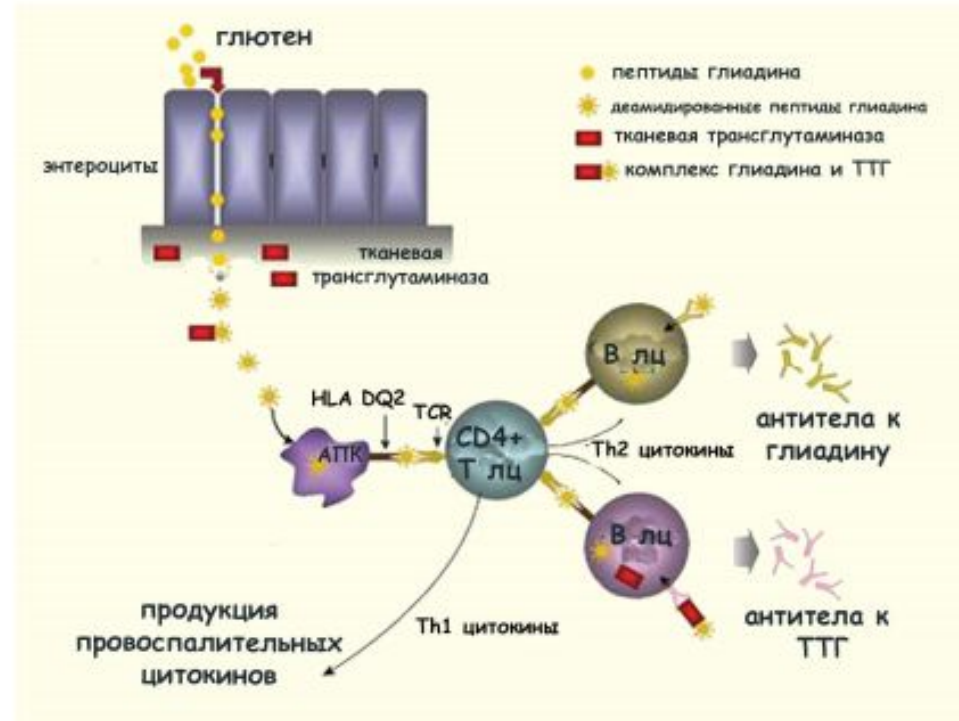
Патогенез целиакии

Центральным событием патогенеза целиакии является связывание пептидов глиадина с HLA-DQ2/DQ8 молекулами для презентации их глютен-специфическим CD4+ Т-лимфоцитам с последующим развитием иммуновоспалительного процесса в слизистой оболочке тонкой кишки. Важную роль в модификации пептидов глиадина играет тканевая трансглутаминаза-2 (ТТГ), фермент, под действием которой в молекуле глиадина формируются отрицательно заряженные эпитопы, что повышает сродство (аффинность) пептидов к соответствующим связывающим участкам молекул DQ2 и DQ8 и способствует прочному соединению HLA молекулы с рецепторами Т-лимфоцитов.



Патогенез целиакии

Активированные CD4 клетки продуцируют провоспалительные цитокины, повреждающие эпителиоциты слизистой оболочки кишечника, а также стимулируют В-лимфоциты к продукции антител к глиадину, тканевой трансглутаминазе и структурам СОТК (эндомизию), которые попадают в системную циркуляцию и могут быть выявлены при проведении серологического исследования.



Клинические проявления

У детей в возрасте до 2 лет наиболее распространенными «классическими» симптомами, значительно варьирующимися у разных пациентов, являются:

Гастроинтестинальные симптомы:

- боли в животе
- обильный зловонный стул
- Стеаторея
- Метеоризм
- увеличение живота
- Рвота
- стойкие запоры
- нарушение аппетита

Неспецифические симптомы:

- задержка физического развития
- потеря в весе
- мышечная гипотония
- апатия, негативизм



У детей старшего возраста:

Гастроинтестинальные симптомы:

- рецидивирующие боли в животе
- вздутие живота
- тошнота
- запоры
- повышение печеночных трансаминаз

Неврологические проявления:

- головные боли
- нарушения сна
- депрессия
- полинейропатия
- атаксия

Изменения со стороны кожи и слизистых:

- герпетический дерматит
- алопеция
- витилиго
- атопический дерматит
- афтозный стоматит
- хейлиты

Гематологические проявления:

- рефрактерная к терапии железодефицитная или В12 дефицитная анемия
- кровотечения

Нарушения репродуктивной функции:

- задержка полового развития
- женское и мужское бесплодие
- привычное невынашивание беременности
- спонтанные аборт, мертворождения

Изменения со стороны костной системы:

- боли в костях
- остеопороз
- остеомаляция
- повторные переломы
- артриты
- боли в суставах
- множественный кариес
- дефект зубной эмали
- низкий рост

Неспецифические симптомы:

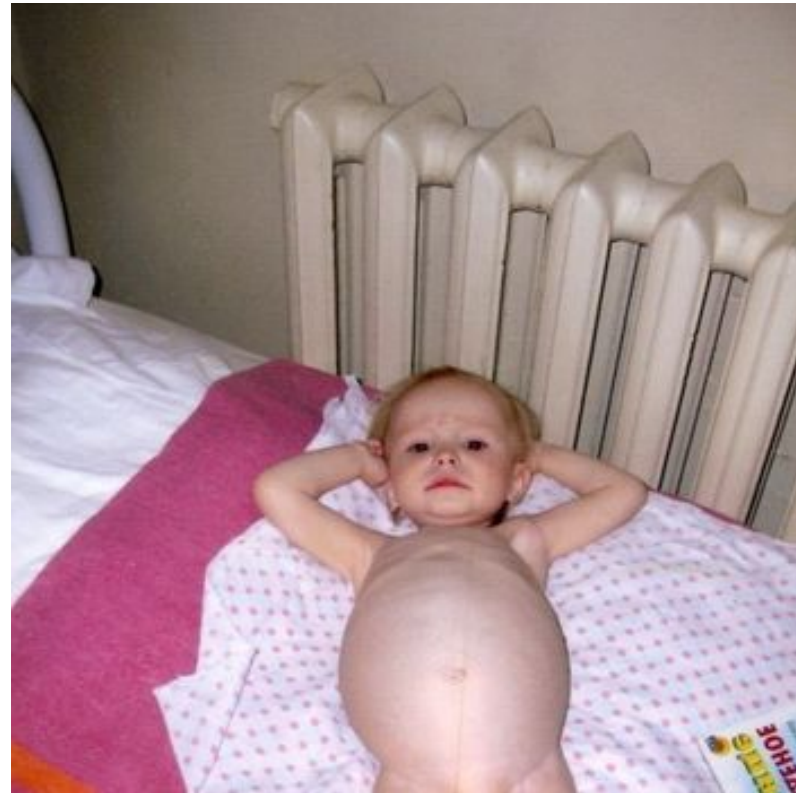
- ↓ хроническая усталость слабость
- ↓ утомляемость
- ↓ раздражительность

Примерно в 60-70 % случаев целиакия у детей сопряжена с той или иной разновидностью аллергии. У большинства маленьких пациентов развивается атопический дерматит, у более старших - герпетиформный дерматит Дюринга. Также возможно появление бронхиальной астмы и других респираторных аллергий.



Жалобы и анамнез

В типичном случае целиакия манифестирует через 1,5 – 2 месяца после введения в рацион питания ребенка глютенсодержащих продуктов (сухарики, хлеб, сушки, баранки, манная (пшеничная) каша, мультизлаковая каша). Иногда манифестация целиакии у детей происходит после перенесенных инфекционных заболеваний (кишечных или респираторных инфекций), однако часто заболевание начинается без видимой причины. Клинические симптомы целиакии появляются, в большинстве случаев, постепенно. Появляется свойственный для целиакии обильный пенистый, жирный, зловонный стул серо-зеленого цвета, нарушение аппетита, беспричинная рвота, потеря массы тела. Родители обращают внимание на нарушения поведения – появляется раздражительность, негативизм, апатия, нарушается сон, исчезает интерес к окружающему. Старшие дети жалуются на боли в животе, которые чаще имеют непостоянный, «тупой» характер и локализуются преимущественно в околопупочной области.



Физикальное обследование

- Сухость, бледность кожи и слизистых
- Истончение подкожно-жирового слоя
- Псевдоатрофии проксимальных групп мышц
- Снижение тургора тканей
- Эмоциональный тонус
- Изменение аппетита ребенка
- Наличие тошноты/рвоты
- Боли в животе с локализацией в околопупочной области (достигают пика спустя 3-5 ч после еды)
- Характер стула (диарея, запор, полифекалия)
- Показатели нутритивного статуса (масса тела, рост)
- Периферические гипопропротеинемические отеки
- Симптомы рахита, анемии
- Симптомы полигиповитаминоза
- Возможна гепатоспленомегалия
- Увеличение живота по индексу Андронеску
(окружность живота / рост ребёнка) x 100%

Типичный вид ребенка при целиакии («целиакийный живот» на фоне истощения)



Возраст	До 1 года	До 3 лет	4-6 лет	7-9 лет	10-14 лет
Индекс	53%	52%	46%	44%	42%

Лабораторная диагностика

Обязательным требованием является проведение серологической диагностики до назначения лечебной диеты ребенку на фоне употребления обычного количества глютеносодержащих 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.

- Определение антител к тканевой трансглутаминазе
- Определение антител к эндомизию
- Определение антител к деамидированным пептидам глиадина
- Проведение скрининговых серологических исследований пациентам с аутоиммунными и эндокринологическими заболеваниями, так как они входят в группу риска по развитию целиакии
- Для экспресс-диагностики целиакии в настоящее время разработаны быстрые тесты (POC tests)
- Проведение генетического исследования



На основании международных рекомендаций экспертов ESPGHAN 2012 г. (Husby et al, JPGN 2012)

Примечания: * выявление антител должно проводиться до начала безглютеновой диеты

** для исключения целиакии на диете и при обследовании родственников и групп риска следует начинать обследования с генотипирования HLA D Q2/8 (тест 02-01-068). **Допустим анализ по эпителию щетки/ слюне.**

***рекомендованы только тесты второго поколения: рекомбинантная трансглутаминаза 2 типа (02-07-089) и деамидированные пептиды глиадина (анти ДПП 02-07-072). **Допустим анализ по капиллярной крови.**

**** умеренные атрофические изменения слизистой требуют углубленного обследования

Инструментальная диагностика

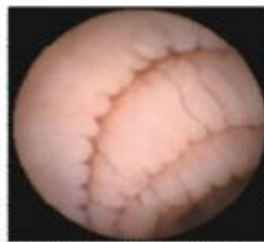
- Проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС)
- Проведение морфологической диагностики - «ЗОЛОТОЙ стандарт»



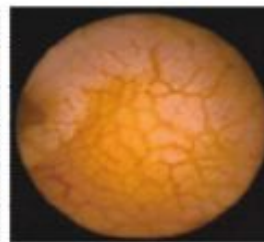
Нормальная структура слизистой



Исчезновение циркулярных складок (Spada C., 2008)



Поперечная исчерченность складок (Spada C., 2008)



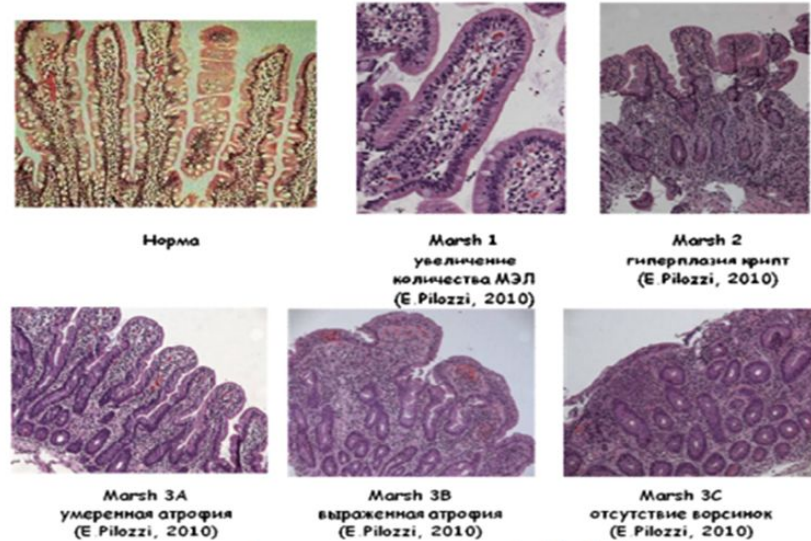
Ячеистый рисунок слизистой (Spada C., 2008)



Микронодулярная структура слизистой

Гистологическая классификация целиакии Marsh-Oberhuber

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 СОТК.



	Тип 0	Тип 1	Тип 2	Тип 3а	Тип 3в	Тип 3с
МЭЛ	<40	>40	>40	>40	>40	>40
Крипты	норма	норма	гипертрофия	гипертрофия	гипертрофия	гипертрофия
Ворсинки	норма	норма	норма	умеренная атрофия	выраженная атрофия	отсутствуют

Иная диагностика

- Проведение провокационного теста (нагрузка глютенем) детям, которым была начата безглютеновая диета при отсутствии серологического и морфологического подтверждения или в сомнительных случаях
- Определение титров антител (IgG) к пищевым антигенам
- Определение кортизола, ТТГ, Т3,Т4, СТГ в крови
- Оценка проб, определяющих всасывательную способность кишки (тест с Д-ксилозой, липидограмма кала, экскреция плазменного белка с фекалиями)
- Оценка плотности костей (денситометрия)
- Серия снимков верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которая помогает выявить проблемы с тонким кишечником, но не дает необходимой информации, которая может быть критерием для постановки диагноза или назначения лечения целиакии



Дифференциальная диагностика

Заболевания, проявляющиеся синдромом мальабсорбции:

- Муковисцидоз
- Синдром Швахмана-Даймонда
- Недостаточность панкреатической липазы
- Аутоиммунная энтеропатия
- Врожденная лимфангиоэктазия кишечника (синдром Вальдмана)
- Абета-липопротеинемия
- Недостаточность трипсин-энтерокиназы

Задержка роста и развития ребенка:

- Гипофизарный нанизм
- Синдромальные формы низкорослости

Гастроинтестинальная форма пищевой аллергии к пшенице

Лечение

Единственным методом лечения целиакии и профилактики ее осложнений в настоящее время является строгая пожизненная безглютеновая диета!

- В основе элиминационной диетотерапии лежит полное исключение из рациона питания продуктов, содержащих глютен или его следы. Принципиально важным является отказ от употребления не только тех продуктов, которые содержат «явный» глютен (хлеб, хлебобулочные и кондитерские изделия, макаронные изделия, пшеничная/манная, ячневая/перловая крупы, булгур, кус-кус, полба, спельта, тритикале, камут), но и тех, которые содержат «скрытый» глютен, который используется в качестве пищевой добавки в процессе производства
- Исключение овса из диеты больных целиакией
- Больные целиакией должны находиться под наблюдением диетолога
- Больные с впервые установленным диагнозом целиакии должны быть обследованы и получать лечение в отношении дефицитов микронутриентов (железа, кальция, фолиевой кислоты, витамина Д, витамина В12)
- Приблизительно у 2/3 детей раннего возраста с целиакией рекомендуется в активном периоде наряду с глютеном рассмотреть вопрос об исключении молочных продуктов и смесей
- Для питания больных с целиакией рекомендуются специализированные безглютеновые продукты-заменители хлебобулочных, макаронных и кондитерских изделий (рекомендованные приемлемые уровни глютена составляют <20 ppm* (20 мг/кг готового продукта)

Запрещены к употреблению:

- пшеница;
- рожь;
- ячмень;
- тритикале;
- пшеничная, ячменная, ржаная мука и любые продукты, содержащие ее в своем составе хотя бы в минимальных пропорциях;
- полба – особый вид пшеницы;
- манная крупа;
- булгур – крупа, из обработанных особым способом зерен пшеницы;
- ячменный напиток.

Разрешены к употреблению:

- гречка;
- кукуруза;
- рис;
- кукурузная, рисовая, соевая мука и продукты из них;
- бобы (горох, фасоль, нут, чечевица и др.);
- овощи, включая картофель;
- молоко и молочные продукты без наполнителей;
- свежее мясо, рыба и птица;
- яйца;
- фрукты и ягоды;
- орехи;
- растительное масло (подсолнечное, оливковое, соевое);



Медикаментозная терапия

- Медикаментозная терапия при целиакии носит вспомогательный характер, но в ряде случаев может быть жизненно необходимой. В основном она направлена на коррекцию метаболических нарушений, развившихся на фоне синдрома мальабсорбции.
- Коррекция процессов переваривания проводится назначением препаратов высокоактивных микрокапсулированных панкреатических ферментов. Доза препарата определяется возрастом ребенка, характером питания и выраженностью стеатореи. Начальная доза может составлять 1000 МЕ по липазе на 1 кг массы в сутки.
- На фоне выраженной диареи могут назначаться адсорбенты-мукоцитопротекторы.
- Применение лоперамида противопоказано.
- При необходимости проводится коррекция нарушений кишечной микрофлоры.
- При железодефицитной анемии назначают препараты железа и фолиевой кислоты.
- При нарушениях обмена кальция (рахитоподобный синдром, гипокальциемические судороги, остеопения) назначают препараты кальция и витамина Д.
- Нарушения белкового и водно-электролитного обмена требуют посиндромной парентеральной коррекции. В тяжелых случаях требуется кратковременное проведение парентерального питания.
- Применение глюкокортикоидных препаратов при целиакии показано в случае тяжелого течения заболевания с выраженной белково-энергетической недостаточностью и в качестве заместительной терапии для коррекции надпочечниковой недостаточности.

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» или отсроченное введение глютена снижают частоту возникновения целиакии, опровергнуто в ходе ряда многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в частности, проекта PreventCD.

Спасибо за внимание!

