



Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов (ВОГ-ОМГЕ)

Целиакия

Февраль 2005

Авторы руководства:

- Профессор J. Bai (главный редактор)
- Профессор E. Zeballos
- Профессор M. Fried
- Профессор G.R. Corazza
- Профессор D. Schuppan
- Профессор M.J.G. Farthing
- Профессор C. Catassi
- Профессор L. Greco
- Профессор H. Cohen
- J.H. Krabshuis

Содержание

- [1. Определение](#)
- [2. Ключевые понятия](#)
- [3. Эпидемиология](#)
- [4. Патология, естественная история и сопутствующие состояния](#)
- [5. Диагноз целиакии](#)
- [6. Лечение целиакии](#)
- [7. Скрининг целиакии](#)
- [8. Полезные вебсайты](#)
- [9. Руководства, список литературы](#)
- [10. Вопросы, комментарии читателей и контакт с ними](#)



1. Определение

Целиакия

Энтеропатия, поражающая тонкий кишечник у генетически предрасположенных детей и взрослых, проявляющаяся при употреблении пищи, содержащей глютен.

Известна также под названием брюшная спру, глютен-чувствительная энтеропатия или нетропическая спру.

Глютен:

Группа белков пшеницы, ржи и ячменя, которые при запекании теста из этих злаков, придают ему необходимые хлебопекарные свойства.



2. Ключевые понятия

Ключевые понятия для запоминания

- Распространенность целиакии среди здорового населения варьирует примерно с частотой один на 100 - один на 300 в большинстве районов мира.
- У большинства пациентов с целиакией имеются минимальные симптомы или болезнь протекает атипично.
- Для того, чтобы установить диагноз целиакии, необходимо иметь следующие данные:
 - Характеристику гистопатологических изменений кишечной биопсии;
 - Клиническое улучшение в ответ на свободную от глютена диету.
- Серологические тесты играют роль в подтверждении диагноза целиакии
- Скрининг лиц, относящихся к группе риска и не относящихся к группе риска
 - Идентификация пациентов, которым необходимо провести биопсию;
 - Выявление пациентов с повышенным риском заболевания целиакией.
- Пациенты с целиакией не должны употреблять пшеницу, рожь или ячмень
- Пациенты обычно должны строго придерживаться не содержащей глютена диеты всю оставшуюся жизнь.
- У пациентов с активной (клинически выраженной) целиакией имеется повышенный риск смерти в сравнении с общей популяцией населения. Однако, этот повышенный риск смертельного исхода возвращается к обычному после трех-пяти лет строгого соблюдения безглютеновой диеты.
- У взрослых целиакия (Ц) диагностируется в среднем позже, чем через 10 лет после появления первых симптомов болезни.
- Не соответствует действительности утверждение о том, что этой болезни подвержены только европеоиды.
- Овес можно употреблять в пищу, но только в очень очищенном виде; и небольшая подгруппа больных целиакией (менее 5%) не должна употреблять и его в пищу.
- Приемлемой является диета на основе кукурузы и риса.
- Родственники первой степени родства и в меньшей степени родственники второй степени родства имеют повышенный риск Ц.



3. Эпидемиология

Введение в ключевые понятия

Еще не так давно считалось, что Ц является редким заболеванием и что она возникает только у европеоидов, главным образом у детей, с типичным проявлением в виде потери веса и диареи. Сейчас мы знаем, что это не соответствует истине.

- Ц распространена во всем мире с частотой от 1:100 до 1:300.
- Отношение женщин к мужчинам составляет 2:1.
- Ц часто возникает без гастроинтестинальных симптомов.
- Нет существенной разницы в отношении как пациентов с клиническими проявлениями, так и пациентов с отсутствием риска во всех странах и географических районах, в которых были проведены эпидемиологические исследования.
- Эпидемиология Ц имеет характеристики айсберга - имеется гораздо больше не диагностированных случаев (ниже ватерлинии), чем диагностированных случаев болезни (выше ватерлинии).
- Риск Ц гораздо выше у родственников первой степени родства (почти 10%) и ниже у родственников второй степени родства, что наблюдается у людей с диабетом и другими аутоиммунными заболеваниями, болезнью Дауна и некоторыми другими аналогичными болезнями (см. 5.7).

- Фертильность у больных Ц затрагивается в меньшей степени.
- Беременность может явиться неблагоприятным обстоятельством у пациенток с не диагностированной Ц, особенно, если симптомы заболевания появились раньше.
- Тяжелая клиническая картина Ц может развиться в течение беременности или в послеродовом периоде почти у 17% пациенток.

3.1 Распространенность целиакии

Распространенность Ц - это количество случаев заболеваний, которые имеются у населения в данный период времени, оно одинаково в разных регионах мира. Не установлен характер роста новых случаев Ц - локальный или глобальный, выявленных за определенный период в определенной группе населения.

Все эксперты согласны на использование образа айсберга в отношении Ц: распространенность заболевания отражает общий размер айсберга, в то время как область ниже ватерлинии представляет общее количество не диагностированных случаев Ц у данной группы населения в определенный период времени. Область над ватерлинией - верхушка айсберга представляет количество клинически диагностированных случаев заболевания.

Айсберг

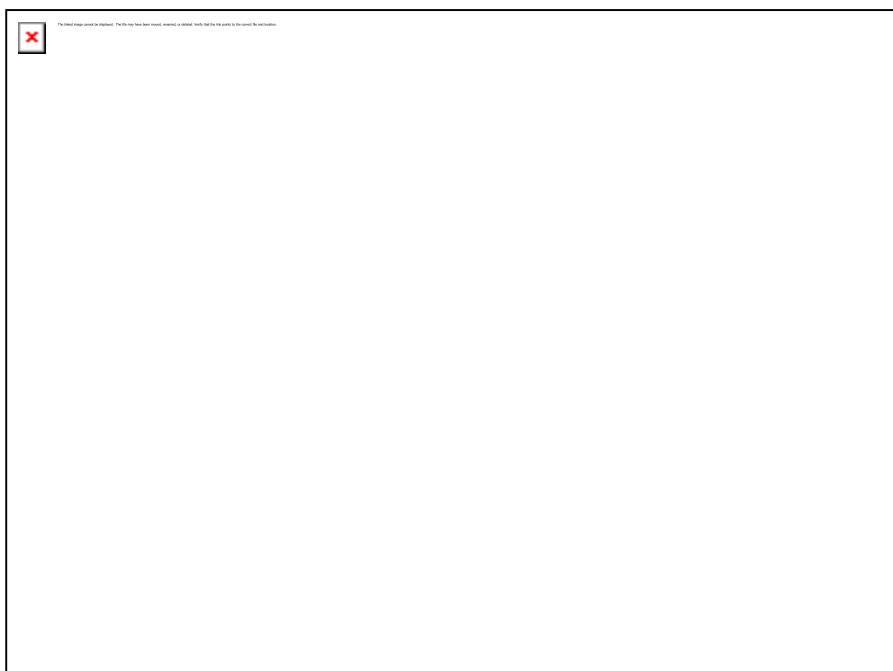


Рисунок 1. Айсберг целиакии.

В 1991 году R. Logan опубликовал свою идею айсберга целиакии. В Европе на каждый случай диагностики Ц, проведенной на основании клинического подозрения, имеется много случаев, которые остаются не диагностированными из-за того, что они протекали латентно, бессимптомно или же вследствие диагностической ошибки. Отношение диагностированных к не диагностированным случаям Ц в Европе находится на уровне от 1:5 до 1:13.

Ключевое исследование 2003 года Fasano с соавторами показывает, что распространенность Ц выглядит следующим образом:

Группа риска - родственники первой степени родства	1 : 10
Группа риска - родственники второй степени родства	1 : 39

Группа риска - пациенты с симптомами

1 : 56

Группы вне риска

1 : 133

В настоящее время считается, что общий размер айсберга более или менее одинаков по всему миру, хотя "ватерлиния" может быть различной от континента к континенту.

В Европе и в США, например, распространение Ц одинаково среди здорового населения и в группе риска, но айсберг проявляет в США большую "потопляемость"- здесь диагностируются меньше случаев заболевания, чем в Европе. Целиакия идет нога в ногу с распространением DQ2 и в меньшей степени с DQ8.

Она также ассоциируется с обширным наследственным гаплотипом, включающим классы I и II HLA (A, B, DR, DQ).

Это необходимые, но не достаточные условия для развития Ц.

Наличие глютена является ключевым фактором - не бывает целиакии без глютена.

У населения, которое не имеет DQ2- например, у китайцев или японцев - никогда не возникает предположения о возможности развития целиакии, за исключением лиц с DQ8.



4. Патогенез, естественная история, сопутствующие состояния

4.1 Патогенез и генетическая предрасположенность.

Считается, что Ц - также обозначаемая как кишечная спру, глютен-чувствительная энтеропатия или нетропическая спру, возникает вследствие активации как клеточного (Т-клетка), так и гуморального (В-клетка) иммунного ответа в ответ на присутствие глютенов (проламины и глютенины) пшеницы, ржи и ячменя и (редко) овса у генетически предрасположенных лиц. Генетическая предрасположенность предполагается в связи с высокой конкордантностью между монозиготными близнецами до 70% и ассоциацией с определенным типом II человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA). HLA-DQ2 выявляется почти у 95% пациентов с Ц, в то время, как остальные пациенты имеют HLA-DQ8.

Экспрессия этих HLA-DQ2 или HLA-DQ8 молекул является необходимым, но не достаточным условием развития заболевания.

Результаты исследования братьев и сестер (риск рецидива целиакии составляет 10%) и идентичных близнецов подтверждает, что гены HLA являются необходимыми для развития болезни, но не единственными генами, которые необходимы для того, чтобы болезнь могла проявиться. Установлено, что HLA гены определяют примерно 1/3 генетической вариантности заболевания.

Риск генетической предрасположенности (неподтвержденный)

Общая популяция	1%
Присутствие DQ2 или DQ8	2-3%
Родственники первой степени родства, неизвестная HLA	10-15%
Родственники первой степени родства, имеющие DQ2 или DQ8	20-30%

Наличие аутоантител к соединительно-тканым элементам, окружающим гладкие мышцы, известным как эндомиозиум, является высоко специфичным для Ц. Целью таких антител, как теперь стало известно, должен быть тканевой энзим трансглутаминаза (тТГ). Этот энзим может играть главную роль в патогенезе Ц путем деамидирования глиадина, приводящего к выраженному пролиферативному ответу глиадин-специфических Т-клеток, которые вовлекаются в воспаление слизистой и дальнейшей активации В-клеток у пациентов, имеющих HLA-DQ2 или -DQ8.

4.2. Естественная история

Естественная история клинически бессимптомной Ц остается неясной; необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы улучшить наше понимание естественной истории пациентов с асимптоматичной Ц.

Большинство наших современных знаний относится к естественной истории и клинической картине клинических проявлений Ц у диагностированных пациентов (у большинства из которых имеется набор тяжелых клинических симптомов, характерных для заболевания).

В тех случаях, когда Ц остается нераспознанной, увеличивается риск возникновения опасных для жизни осложнений, которые трудны для лечения, - например, интестинальной лимфомы.

Табл 1 Если Ц остается нераспознанной

-
- Рак (превышает соотношение 1.3 : 1.0) (исключая колоректальный рак)
 - Злокачественные лимфомы
 - Опухоль тонкого кишечника
 - Ротоглоточные опухоли
 - Аденокарцинома толстой кишки
 - Необъяснимая бесплодность (12%)
 - Остеопороз (повышенный риск для пациентов с классическими симптомами)
 - Замедленный рост
 - Аутоиммунные заболевания
-

4.3. Сочетанные состояния

4.3.1. Злокачественные заболевания

Злокачественные заболевания чаще возникают у пациентов с наличием длительно текущей нелеченной классической Ц. Аденокарцинома тонкой кишки, пищевода или орофарингеальная плоскоклеточная карцинома и неходжкинская лимфома возникают у пациентов с Ц чаще, чем у здоровых контрольных индивидуумов. Считается, что безглютеновая диета защищает от развития злокачественных заболеваний, хотя это и не относится к развитию зависящих от энтеропатии Т-клеточных лимфом у пациентов с целиакией, диагностированных в возрасте старше 50 лет.

4.3.2. Остеопороз

Проведение исследования плотности минералов кости рекомендуется в случае установления диагноза Ц, так как снижение плотности кости характерно как для взрослых, так и для детей с Ц. Снижение плотности кости выражено в большей степени у симптоматичных пациентов, чем в случаях бессимптомного течения заболевания и сопровождается повышенным риском образования переломов. Плотность минералов кости повышается после употребления безглютеновой диеты, однако, может не вернуться к нормальному уровню.

4.3.3. Фертильность

Ц может приводить к задержке менструаций, преждевременной менопаузе, аменорее, повторяющимся абортam и снижению фертильности. Исследования сообщают как о бесплодности у отдельных пациенток, а также и о нормальном числе беременностей и количестве детей у других пациенток. Дальнейшие исследования необходимы для уточнения этой проблемы.

Сообщается также, что дети у пациентов с Ц имели при рождении низкий вес, увеличенную перинатальную смертность и укороченный период питания грудью. Соблюдение безглютеновой диеты сопровождается возвращением к нормальной ситуации.

Ц клинически впервые может проявиться во время беременности или в послеродовом периоде. Не диагностированная Ц может быть выявлена у бесплодных женщин при проведении скрининга по поводу заболевания, однако, об этом говорится не во всех исследованиях.

Бесплодие у мужчин также может быть обусловлено Ц. Более того, у мужчин с этим заболеванием также имеется тенденция к тому, что их дети рождаются недоношенными и имеют более низкий вес тела при рождении по сравнению с детьми от здоровых родителей.

4.3.4. Аутоиммунные заболевания

До настоящего времени остается неясным, является ли Ц воспалительным расстройством со вторичными аутоиммунными реакциями или же она представляет собой первичную аутоиммунную болезнь, индуцированную известными факторами. Аутоиммунные нарушения возникают в десять раз чаще у взрослых пациентов с Ц, чем в общей популяции.

Эти расстройства включают:

- Инсулин-зависимый сахарный диабет 1 типа
- Патологию щитовидной железы
- Синдром Шегрена
- Болезнь Аддисона
- Аутоиммунную патологию печени
- Кардиомиопатию
- Неврологические расстройства

В том случае, если у пациента имеется аутоиммунное заболевание и Ц, то Ц часто протекает бессимптомно и из-за этого аутоиммунное заболевание обычно диагностируют первым.

4.3.5. Герпетиформный дерматит

Герпетиформные дерматиты рассматриваются как кожные проявления глютеновой чувствительности у пациентов с Ц.

Герпетиформные дерматиты рассматриваются как кожные проявления глютеночувствительности у пациентов с Ц. Герпетиформный дерматит (ГД) представляет собой тяжелую кожную болезнь с развитием выраженной зудящей сыпи и пузырей. Сыпь обычно возникает на локтях, коленях и ягодицах. Хотя у пациентов с ГД и отсутствуют симптомы со стороны пищеварительного тракта, у них обычно имеется поражение кишечника, характерное для Ц

ГД диагностируют с помощью кожной биопсии. Лечение проводится назначением безглютеновой диеты и препаратов для устранения сыпи - например, дапсона или сульфацида. Такое лечение может продолжаться несколько лет.

Кожная болезнь и поражение тонкого кишечника являются глютен-зависимыми и связаны с HLA-DQ, при этом генетические различия для объяснения двух фенотипов отсутствуют.



5. Диагноз целиакии

5.1 Введение

Клиническая классификация Ц подверглась изменениям; в настоящее время большинство экспертов согласно со следующей классификацией:

Классическая

В основном гастроинтестинальные симптомы

Атипичная

В основном не гастроинтестинальные симптомы - обычно один или несколько симптомов

Бессимптомная

Отсутствие симптомов, несмотря на наличие характерного поражения кишки

5.2. Дифференциальный диагноз

Ц представлена очень широкой и имеющей свойство менять форму клинической картины; имеется много заболеваний с изменениями слизистой, аналогичными тем, которые возникают при Ц.

Табл 2 Состояния с изменениями слизистой, аналогичными с Ц

- Тропическая спру
- ВИЧ энтеропатия
- Смешанные иммунодефицитные состояния
- Радиационные повреждения
- Недавно проведенная химиотерапия
- Болезнь трансплантат-против-хозяина
- Хроническая ишемия
- Лямблиоз
- Болезнь Крона
- Эозинофильный гастроэнтерит
- Синдром Золлингера-Эллисона
- Аутоиммунная энтеропатия
- Ассоциированная с энтеропатией Т-клеточная лимфома
- Рефрактерная спру
- Коллагеновая спру

(Четыре последних заболевания возможно связаны с Ц.)

5.3. Диагностические тесты

Только эндоскопия с биопсией тонкого кишечника в сочетании с положительной на Ц серологией дают определенный диагноз. Такой подход считается золотым стандартом.

Табл. 3. Диагностика целиакии.



Роль эндоскопии при подозрении на целиакию

Хотя эндоскопия может предоставить данные для проведения биопсии, сама она не является достаточно чувствительной для выявления всех проявлений Ц в популяции.

Характерные эндоскопические находки включают:

- Складки в виде гребешков, трещины и мозаичную картину
- Уплотненные складки
- Уменьшение размеров и/или исчезновение складок при максимальной инсуффляции

Интестинальная биопсия

Интестинальная биопсия вместе с положительным серологическим тестом является золотым стандартом диагностики целиакии.

Множественные биопсии берутся из второй или третьей части двенадцатиперстной кишки. Эндоскопия стала наиболее удобным методом получения биопсий слизистой

тонкой кишки. Метод присасывающей биопсии (капсула Кросби) обеспечивает получение наилучших образцов.

Гистологическая характеристика энтеропатии при целиакии.

Ц поражает слизистую оболочку проксимальной части тонкой кишки, тяжесть повреждения постепенно уменьшается по направлению к дистальной части тонкой кишки, хотя в некоторых случаях повреждение может распространяться и на подвздошную кишку. Степень проксимального поражения варьирует в значительной степени в зависимости от тяжести заболевания. Проксимальное поражение может быть очень умеренным при бессимптомных случаях заболевания с незначительными или даже гистологически не выявляемыми изменениями в средней части тощей кишки. В некоторых случаях могут иметь место изменения слизистой оболочки желудка и прямой кишки. Изредка повреждение в двенадцатиперстной/верхней части тощей кишки имеют характер бляшек, их характер должен быть исследован немедленно при повторной биопсии у отдельных пациентов с наличием позитивных эндомизиальных антител (ЭМА). Однако, для этого имеются основания только в том случае, если во всех трех образцах, взятых при первой биопсии, определялась нормальная гистологическая картина.

Классификация повреждений тонкой кишки Марша:

Стадия 0	Преинфильтративные изменения слизистой; у 5% пациентов с ГД выявляется нормальная картина биопсии тонкого кишечника
Стадия I	Увеличенное количество интраэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ) - более чем 30 на 100 энтероцитов.
Стадия II	Гиперплазия крипт, вдобавок к увеличению количества ИЭЛ увеличивается глубина крипт без уменьшения высоты ворсинок. Глютен может вызывать эти изменения, которые выявляются у 20% нелеченных пациентов с ГД и Ц.
Стадия III	Атрофия ворсинок; А-частичная, В-субтотальная, С-тотальная. Так представлено классическое поражение, его находят у 40% с ГД и у 10-20% родственников первой степени больных Ц. Несмотря на выраженные изменения слизистой, у многих индивидуумов симптомы заболевания отсутствуют, и такие случаи расцениваются как субклинические или скрытые. Указанные изменения слизистой представляют собой характеристику, но не диагноз Ц, так как они выявляются при тяжелом лямблиозе, детской пищевой чувствительности, болезни трансплантат-против-хозяина, хронической ишемии тонкого кишечника, тропической спру, иммуноглобулиновой недостаточности и других иммунных дефицитах и отторжении трансплантата.
Стадия IV	Тотальная атрофия ворсинок. Эти изменения могут рассматриваться в качестве конечной стадии повреждения у очень небольшой группы пациентов, которые нечувствительны к отмене глютена, у них могут развиваться злокачественные осложнения. Могут присутствовать отложения коллагена в слизистой и в подслизистом слое (коллагенозное спру-нарушение, которое может иметь отношение к Ц). Пациенты с IV стадией поражений слизистой обычно нечувствительны к лечению стероидами, иммуносупрессивными препаратами или химиотерапии.

5.4. Использование сывороточных антител для диагностики целиакии

- IgA эндомизиальные антитела (IgA ЭМА; наивысшая диагностическая точность)
- IgA тканевые трансглутаминовые антитела (IgA тТГ)
- IgA антиглиадиновые антитела (IgA АГА)
- IgG антиглиадиновые антитела (Ig G АГА)

Серологические исследования при диагностике целиакии должны быть разделены на две группы в зависимости от целевых антигенов:

- Тесты на анти-ТТГ антитела
- Тесты на антиглиадиновые антитела.

IgA ЭМА - IgA эндомизиальные антитела, присоединяющиеся к эндомизиуму, соединительной ткани вокруг гладких мышц, которые продуцируют характерно

окрашиваемые продукты, которые визуализируются с помощью непрямой иммунофлюоресценции.

Результаты теста оцениваются просто - как позитивные или негативные, поскольку даже низкие титры сывороточных IgA эндомизальных антител являются специфичными для Ц. Определяемый антиген идентифицируются как тканевая трансглутаминаза (тТГ или трансглутаминаза 2).

Тест на IgA эндомизальные антитела умеренно чувствительный и высоко специфичен при нелеченной (активной) Ц.

Анти-тканевые трансглутаминазные антитела (IgA тТГ). тТГ является антигеном, против которого направлены антиэндомизальные антитела. Анти-тТГ антитела высоко чувствительны и специфичны для диагностирования Ц.

Энзим-связанные иммуносорбентные наборы (ELISA) для определения IgA анти-тТГ антител применяются в настоящее время очень широко, они просты в употреблении и стоят дешевле, чем иммунофлюоресцентные наборы, используемые для выявления IgA эндомизальных антител. Диагностическая точность иммунологических анализов IgA анти-тТГ была повышена за счет использования для изготовления человеческого тТГ вместо ранее применяющегося тТГ от животных.

Наборы для определения антиглиадиновых антител (IgA АГА и IgG АГА)

Глиадины являются основными белками накопления пшеницы, носящими общее название глютен.

Очищенный глиадин готов к применению и используется как антиген для тестов ELISA для определения сывороточных антиглиадиновых антител.

Уровень сывороточных антиглиадиновых антител часто бывает повышенным у нелеченных пациентов с Ц, в связи с этим антиглиадиновые наборы уже несколько лет используются в диагностических целях.

Хотя эти тесты и демонстрируют умеренную чувствительность и специфичность (особенно IgA) их ценность как индикатора заболевания в общей популяции относительно низкая.

АГА тесты в настоящее время не рекомендуются к применению вследствие их низкой чувствительности и специфичности.

5.5. Главные симптомы

Взрослые: гастроинтестинальные симптомы

- Хроническая диарея
- Потеря веса
- Анемия
- Вздутие живота
- Утомляемость и недомогание

Дети: гастроинтестинальные симптомы

- Нарушение скорости роста, потеря веса, снижение весовых или ростовых пропорций, слабое телосложение
- Тошнота.
- Диарея
- Рецидивирующие боли в животе
- Мышечная слабость
- Синдром раздраженной кишки
- Гипопротеинемия

- Возбудимость и дискомфорт

Взрослые и дети: негastroинтестинальные симптомы

- Недостаточность железа/анемия
- Герпетиформный дерматит
- Периферическая нейропатия
- Дефицит фолиевой кислоты
- Снижение плотности костей
- Необъяснимое бесплодие

Ц возможна в случаях:

- Необъяснимого дефицита фолиевой кислоты, железа или В12.
- Снижения сывороточного альбумина
- Необъяснимой гипертрансаминаземии
- Остеопороза и остеомалации
- Рецидивирующих болей в животе или вздутия живота
- Кожной сыпи

Почему целиакия трудна для диагностики?

- Альтернативные диагнозы (часто СРК)
- Заболевание может быть малосимптомным или бессимптомным
- Заболевание может иметь латентные периоды
- Клиницисты "не подозревают ее наличие", существует несколько "мифов" об этой

болезни:

- Ц-редкое заболевание
- Ц возникает только у европеоидов
- Ц возникает главным образом в Европе и США
- Ц возникает только в детском возрасте

5.6. Факторы риска

Повышенный риск Ц существует при:

- У родственников первой и второй степени родства (5-15% у основной массы, 10-30% при наличии DQ2 или DQ8, смотри раздел 3.1)
- При синдроме Дауна (12%)
- Аутоиммунной патологии щитовидной железы (5%)
- Активном хроническом гепатите
- 1 типе сахарного диабета (5-6%)
- Лимфоцитарном колите (15-27%)
- Синдроме хронической усталости (2%)
- Синдроме раздраженной кишки

Заболевания, риск появления которых увеличивается при длительно нелеченной

Ц:

- Рак (риск 1.3:1.0)
- Злокачественные лимфомы
- Опухоль тонкой кишки
- Ротоглоточные опухоли
- Необъяснимое бесплодие (12%)
- Остеопороз (повышенный риск для пациентов с классической симптоматикой Ц)

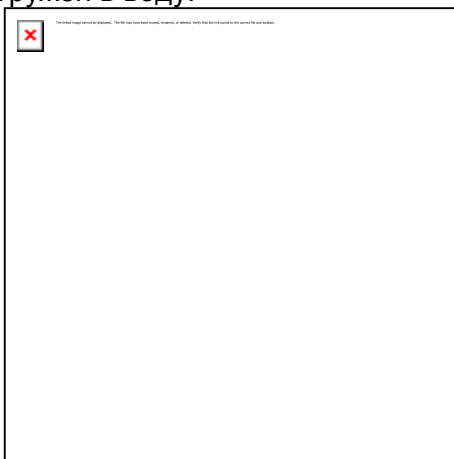
5.7. Глобальные аспекты

Эпидемиология

Ц встречается по всему миру и поражает примерно одного из 100 - одного из 300 из общего числа населения.

Похоже, что Ц распространена одинаково в различных регионах мира - так, что размеры айсберга возможно остаются одинаковыми, хотя ватерлиния находится на разном уровне. Ватерлиния определяет отношение диагностированных случаев заболевания к не диагностированным. Это отношение зависит от: 1) осведомленности о Ц, 2) доступности диагностических ресурсов, 3) вариантов клинического проявления заболевания (например, результата индивидуальной диеты).

В развивающихся странах область над ватерлинией - верхушка айсберга (т.е., количество клинически диагностированных случаев) возможно гораздо меньше. Здесь айсберг почти полностью погружен в воду.



Диагностика Ц в разных частях мира может быть выполнена с использованием различных технологий в зависимости от доступных ресурсов, но специфичность и достоверность результатов могут варьировать в тех случаях, когда используемые методы хуже тех, которые применяются для получения "золотого стандарта" диагностики.

В зависимости от доступных ресурсов, диагностические приемы можно представить в виде каскада, начиная с наилучшей ситуации, при которой может быть использован "золотой стандарт" диагностики - эндоскопия, биопсия тонкой кишки и специфические серологические тесты, используемые для подтверждения или выявления заболевания - до ситуации, при которой может быть использован только минимум диагностических приемов.

Если биопсия не доступна, то только серология остается приемлемым способом для диагностики Ц еще и потому, что серологические тесты дешевле, чем эндоскопия и биопсия, а их статистическая ценность в значительной степени сходна.

В случае отсутствия возможности проведения биопсии используют следующие критерии:

- Присутствие ауто-антител
- Глютен зависимый титр ауто-антител
- Клинические симптомы, если они имеются
- Улучшение симптоматики и снижение титра анти-тТГ антител при применении безглютеновой диеты

Самым простым и дешевым серологическим тестом может стать ELISA. Когда-нибудь IgA анти тТГ тест станет доступным, достаточно чувствительным и специфичным. Он будет идеальным для регионов с ограниченными ресурсами.

Если географическая область имеет очень ограниченные ресурсы, то клинические аспекты становятся наиболее важным диагностическим средством. Основанная на рисе или кукурузе безглютеновая диета является решающим и жизненно важным шагом в подтверждении диагноза Ц.

Табл 4 Каскад диагностики Ц

1. Аутоантитела и эндоскопия с интестинальной биопсией (золотой стандарт)
2. Эндоскопия с интестинальной биопсией
3. Антитела
 - ЭМА или анти-тТГ, или те и другие (при наличии возможности и опыта)
 - мини набор ELISA
4. Диагностика, основанная на "клинических аспектах", с клиническим улучшением после перехода на основанную на кукурузе или рисе безглютеновую диету.

Хотя эндоскопия и является очень полезным методом выявления Ц, она не может расцениваться в качестве единственной диагностической процедуры. Наличие маркеров атрофии слизистой оболочки может быть очень характерным для Ц в районах, где эта болезнь обычна, но в других районах мира такие маркеры могут указывать на различные другие заболевания - например, тропическое спру, нарушение питания, болезнь тяжелых цепей и т.д.

Между тем, это исследование очень полезно в тех случаях, когда маркеры выявляются при проведении эндоскопий, предпринятых для диагностики других заболеваний. Тогда эндоскопист должен насторожиться и провести интестинальную биопсию.

6. Лечение целиакии

6.1. Ведение больных

Современные принципы лечения Ц основываются на безглютеновой диете в течение всей жизни, безглютеновая диета предполагает отказ от пшеницы, ячменя, ржи. Овес не является токсичным для 95% пациентов с Ц или герпетиформным дерматитом, хотя и имеется маленькая подгруппа - 5% пациентов, для которых овес не является безвредным.

Кроме того, имеются колебания в некоторых странах относительно советов свободного использования овса, ввиду трудности гарантирования того, что коммерчески доступный овес не будет смешан с другими зерновыми культурами. Рис и кукуруза могут быть частью безглютеновой диеты.

Начальные рекомендации:

- Назначение "натуральной" безглютеновой диеты
- Выбрать диетолога и/или группу поддержки (смотри список веб сайтов ниже)
- Провести скрининг недостаточности железа и фолатов
- Посоветовать провести исследование плотности костей (в некоторых случаях)
- Если выявлен остеопороз, то назначить дополнительно витамин D и кальций
- Посоветовать проведение серологического скрининга для родственников первой и второй степени.

У большинства пациента имеется очень быстрый клинический ответ на безглютеновую диету (через 2 недели), хотя этот срок может варьировать. Пациентам с крайней степенью заболевания может потребоваться госпитализация, введение дополнительного количества жидкостей и электролитов, внутривенное питание и, в отдельных случаях, стероиды. Пациентам необходимо усиленно рекомендовать употреблять натуральную

пищу с высоким содержанием железа и фолатов, особенно в тех случаях, когда дефицит этих минералов установлен.

Пациенты должны получать консультации диетолога, хорошо знающего безглютеновую диету. Однако, не все диетологи хорошо ориентируются в безглютеновой диете, по этой причине местные или национальные группы поддержки должны обеспечить получение необходимой информации.

У взрослых безглютеновая диета улучшает качество жизни даже у тех, чье заболевание было выявлено при проведении скрининга. Дети, находящиеся на безглютеновой диете, сообщают о том, что качество их жизни сравнимо с качеством жизни здорового населения. У подростков возникают трудности с переходом на диетическое питание.

6.2. Безглютеновая диета

Табл 5. Разрешенная пища при безглютеновой диете.

Рис	Бобы, горох	Амарант	Мясо
Кукуруза	Квиноа	Тэф	Рыба
Сорго	Картофель	Орехи	Яйца
Просо	Соя	Фрукты	Овес
Гречиха(каша)	Тапиока	Молоко и сыры	

Самым эффективным лечением является строгая безглютеновая (БГД) в течение всей жизни. Такая диета означает отказ от пшеницы, ржи и ячменя. Овес обеспечивает безглютеновую диету, если он очищен и не смешан с другим зерном (даже минимальным количеством пшеницы, ржи и ячменя), он может безопасно употребляться в пищу более чем 95% пациентов.

Обычное мясо, рыба, рис, фрукты и овощи не содержат глютен. Наименование продуктов, которые безопасны для употребления и тех, которые нельзя употреблять, можно найти online. Используемые для получения информации о Ц сайты приведены в разделах 8 и 9.

В безглютеновой диете содержится мало волокон. Пациентам необходимо посоветовать употреблять пищу с большим количеством волокон, содержащихся в цельном рисе, маисе, картофеле и достаточное количество овощей.

Необходимо корректировать некоторый дефицит диеты в железе, фолиевой кислоте, кальции и (очень редко) в В12.

6.3. Персистирование симптомов заболевания

Общей трудностью употребления БГД является наличие скрытого глютена в приготовляемой пище и/или медикаментах (хотя и очень редко). Персистенция симптомов почти всегда связана с получением глютена с пищей.

Причины персистенции симптомов:

- Проглатывание глютена по небрежности или беспечности (является наиболее частой причиной)
- Неправильная диагностика
- Непереносимость лактозы или фруктозы
- Недостаточность поджелудочной железы
- Микроскопический колит
- Избыточный рост бактерий

- Коллагеновые колиты или коллагеновая спру
- Синдром раздраженной кишки
- Язвенное поражение тощей кишки
- Ассоциированная с энтеропатией Т-клеточная лимфома
- Рефрактерная Ц

Три последних состояния могут считаться осложнениями длительно текущей Ц.

6.4. Рефрактерная целиакия

Диагноз рефрактерной Ц рассматривается у пациентов с особенностями Ц, при которой наблюдается персистенция симптомов, атрофия ворсинок и отсутствие положительного эффекта в ответ на употребление безглютеновой диеты. Такая ситуация может возникать как в начале употребления БГД, так и после первого положительного ответа.

Рефрактерная Ц может расцениваться как форма слабо выраженной интраэпителиальной лимфомы, которая обнаруживается вследствие тяжелой мальабсорбции, которая не исчезает на безглютеновой диете.

Возможность такого диагноза необходимо рассмотреть у пациентов с целиакией, которая диагностирована в возрасте старше 50 лет.



7. Скрининг целиакии

7.1. Скрининг целиакии

Возможность сохранения хорошего здоровья и роста, также как и качества жизни, являются ключевыми причинами скрининга.

Ц также уменьшает предполагаемую продолжительность жизни вследствие высокого риска таких опухолей, как:

- Лимфома тонкой кишки
- Аденокарцинома тонкой кишки
- Карцинома пищевода
- Язвенный илеит
- Рефрактерная Ц
- Ассоциированная с энтеропатией Т-клеточная лимфома

Скрининг поэтому является привлекательным и отвечает пяти критериям ВОЗ для оправдания проведения скрининга населения:

- Ранняя клиническая диагностика может быть трудна
- Это частая патология со значительным уровнем заболеваемости в общей популяции
- Тесты имеют высокую чувствительность и специфичность
- Лечение должно быть и является доступным
- Если заболевание не диагностировано, то оно может привести к тяжелым осложнениям, которые крайне трудно лечить.

Однако, в решение проблемы вовлекается фактор ресурса - является ли данный вариант лучшим использованием ограниченных ресурсов? Возникают также и этические проблемы.

Современный взгляд заключается в том, что нет достаточной поддержки точки зрения о необходимости проведения массового скрининга населения, отсутствует достаточное количество критериев для оценки риска не выявленной Ц.

7.2. Будущее

После выявления критически важных эпитопов глиаина и глютена и связанных протеинов, появления планов создания мышинной модели Ц, исследование фокусируется как на возможности модификации этих протеинов или повышении толерантности к этим протеинам пациентов с Ц или у лиц, восприимчивых к этой болезни. Между тем, овес (более, чем в 95% случаев), кукуруза и рис, и, возможно, очищенный в заводских условиях, белок пшеницы и крахмал могут быть использованы для расширения относительно небольшого ассортимента БГД.

Генетиками, исследующими целиакию, разработаны прочные основы для идентификации добавочных генов Ц. Кроме того, в ближайшее время после идентификации эпитопов глютена, станут доступными альтернативные, недиетические методы лечения, основанные на разрушении этих эпитопов с помощью специфических протеаз и блокировании HLA-DQ2 и DQ8.



8. Полезные вебсайты

Центр исследования целиакии (Университет Мэрилэнда)

<http://www.celiaccenter.org/>

Центр целиакии BIDMC, Harvard Medical School

http://bidmc.harvard.edu/display.asp?node_id=5449

Фонд целиакии

<http://www.celiac.org/>

Ассоциация целиакии

<http://www.csaceliacs.org/>

Страница целиакии и безглютеновой диеты

<http://www.celiac.com/>

Безглютеновый буфет

<http://www.glutenfree.com/>

Всемирная организация гастроэнтерологии

<http://www.omge.org/>

Национальный институт диабета, гастроэнтерологических и почечных болезней США

<http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/celiac/>

Группа глютеновой непереносимости

<http://www.gluten.net/>

Линия помощи целиакии

<http://www.celiac.co.uk/>

Зона, свободная от пшеницы

<http://www.nowheat.com/grfx/nowheat/index.htm>

Национальный информационный центр гастроэнтерологических заболеваний США (NDDIC)

<http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/celiac/index.htm>

WGO-OMGE "Ask a Librarian" for Celiac Disease Research support

<http://www.omge.org/>



9. Руководства и список литературы

9.1. Руководства по целиакии

1. National Institutes of Health Consensus Development Conference on Celiac Disease: final statement. June 28-30, 2004 http://consensus.nih.gov/cons/118/118cdc_intro.htm.
2. Agency for Healthcare Research and Quality. Celiac disease: summary. Evidence report/technology assessment no. 104. AHRQ Publication Number 04-E029-1, June 2004-09-14. <http://www.ahrq.gov/clinic/epcs/sums/celiacsum.htm>.

3. American Gastroenterological Association medical position statement: Celiac sprue. *Gastroenterology* 2001;120:1522-5. [PubMed-MEDLINE](#)
4. Ciclitira PJ, King AL, Fraser JS. AGA technical review on celiac sprue. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2001;120:1526-40. [Pubmed-Medline](#)
5. British Society of Gastroenterology. Временное руководство по ведению больных целиакией (под редакцией Профессор P Ciclitira Апрель 2002). http://www.bsg.org.uk/clinical_prac/guidelines/celiac.htm
6. Children's Digestive Health and Nutrition Foundation/ North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Celiac disease. 2004. <http://www.naspgn.org/assets/diseaseInfo/pdf/Celiac.pdf>
7. Celiac disease list server. St. Johns Celiac Listserv Newsgroup. Для подписки пошлите e-mail по адресу: listserv@maelstrom.stjohns.edu, в тексте письма напишите: SUB CELIAC а затем имя и фамилию, например, "SUB CELIAC Боб Джонс".

9.2. Рекомендуемая литература

1. Abdulkarim AS, Murray JA. Review article: the diagnosis of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:987-95. [Pubmed-Medline](#).
2. Arentz-Hansen H, Fleckenstein B, Molberg O, Scott H, Koning F, Jung G, et al. The molecular basis for oat intolerance in patients with celiac disease. *PLoS Med* 2004;1(1):e1. [Pubmed-Medline](#), [Pubmed-Central](#)
3. Bolognesi E, Karell K, Percopo S, Coto I, Greco L, Mantovani V, et al. Additional factor in some HLA DR3/DQ2 haplotypes confers a fourfold increased genetic risk of celiac disease. *Tissue Antigens* 2003;61:308-16. [Pubmed-Medline](#).
4. Catassi C, Ratsch IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El Asmar R, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet* 1999;354:647-8. [Pubmed-Medline](#).
5. Catassi C, Fanciulli G, D'Appello AR, El Asmar R, Rondina C, Fabiani E, et al. Antiendomysium versus antigliadin antibodies in screening the general population for coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:732-6. [Pubmed-Medline](#).
6. Dieterich W, Esslinger B, Schuppan D. Pathomechanisms in celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;132:98-108. [Pubmed-Medline](#).
7. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002;346:180-8. [Pubmed-Medline](#).
8. Fasano A. Celiac disease: how to handle a clinical chameleon. *N Engl J Med* 2003;348:2568-70. [Pubmed-Medline](#).
9. Fasano A. European and North American populations should be screened for coeliac disease. *Gut* 2003;52:168-9. [Pubmed-Medline](#).
10. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636-51. [Pubmed-Medline](#).
11. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163:286-92. [Pubmed-Medline](#).
12. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol* 2000;95:689-92. [Pubmed-Medline](#).
13. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003;362:383-91. [Pubmed-Medline](#).
14. Karpati S. Dermatitis herpetiformis: close to unravelling a disease. *J Dermatol Sci* 2004;34:83-90. [Pubmed-Medline](#).
15. Kumar PJ. European and North American populations should be screened for coeliac disease. *Gut* 2003;52:170-1. [Pubmed-Medline](#).
16. Louka AS, Sollid LM. HLA in coeliac disease: unravelling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue Antigens* 2003;61:105-17. [Pubmed-Medline](#).
17. Margaritte-Jeannin P, Babron MC, Bourgey M, Louka AS, Clot F, Percopo S, et al. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens* 2004;63:562-7. [Pubmed-Medline](#).

18. Moreno ML, Vazquez H, Mazure R, Smecuol E, Niveloni S, Pedreira S, et al. Stratification of bone fracture risk in patients with celiac disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:127-34. [Pubmed-Medline](#).
19. Mulder CJJ, Bartelsman JFWM. Case finding in coeliac disease seems beneficial, mass screening is still controversial. Scand J Gastroenterol [in press].
20. Percopo S, Babron MC, Whalen M, De Virgiliis S, Coto I, Clerget-Darpoux F, et al. Saturation of the 5q31-q33 candidate region for coeliac disease. Ann Hum Genet 2003;67:265-8. [Pubmed-Medline](#).
21. Robins G, Howdle PD. Advances in celiac disease. Curr Opin Gastroenterol 2004;20:95-103. [Pubmed-Medline](#).
22. Schuppan D, Hahn EG. Gluten and the gut-lessons for immune regulation. Science 2002;297:2218-20. [Pubmed-Medline](#).
23. Tesei N, Sugai E, Vazquez H, Smecuol E, Niveloni S, Mazure R, et al. Antibodies to human recombinant tissue transglutaminase may detect coeliac disease patients undiagnosed by endomysial antibodies. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:1415-23. [Pubmed-Medline](#).
24. Thompson T. Oats and the gluten-free diet. J Am Diet Assoc 2003;103:376-9. [Pubmed-Medline](#).
25. United European Gastroenterology Week Working Group. When is a coeliac a coeliac? Report of a working group of the United European Gastroenterology Week in Amsterdam, 2001. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:1123-8. [Pubmed-Medline](#).
26. Vader LW, Stepniak DT, Bunnik EM, Kooy YM, de Haan W, Drijfhout JW, et al. Characterization of cereal toxicity for celiac disease patients based on protein homology in grains. Gastroenterology 2003;125:1105-13. [Pubmed-Medline](#).
27. Vjero K, Martucci S, Alvisi C, Broglia F, Viera FT, Perego M, et al. Defining a proper setting for endoscopy in coeliac disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003;15:675-8. [Pubmed-Medline](#).
28. Wahab PJ, Meijer JW, Dumitra D, Goerres MS, Mulder CJ. Coeliac disease: more than villous atrophy. Rom J Gastroenterol 2002;11:121-7. [Pubmed-Medline](#).

10. Вопросы, комментарии читателей и связь с ними

Приглашение к комментариям

Комитет по составлению настоящего руководства приветствует получение комментариев и предложений от читателей. Если Вы считаете, что некоторые аспекты проблемы освещены недостаточно, если Вы обладаете хорошим опытом в решении этих проблем, то поделитесь им с авторами руководства. Вместе мы сможем сделать его еще лучше!

