

ЦЕЛИАКИЯ

как системное заболевание:

современное состояние

проблемы в России

Проф., д.м.н., зав. 4 педиатрическим отделением

М.О. Ревнова

СПбГПМУ, 2013

ЦЕЛИАКИЯ :

хроническое наследственное полисиндромное заболевание, характеризующееся неспецифическими повреждениями слизистой оболочки тонкой кишки глютенom, нарушающими пищевую абсорбцию на поврежденном участке, и исчезновением повреждения при устранении из пищи глиадиана пшеницы и аналогичных ему фракций ржи, ячменя, овса

Терминов
«вторичная целиакия» ,
«синдром целиакии»
не существует.

ЧАСТОТА ЗАБОЛЕВАНИЯ — 1 : 200 в

популяции (Catassi С., 1994) и даже 1:100

(Collin P., 1996)

Явные и скрытые формы соотносятся как

1 : 6

Распространенность целиакии в Финляндии

- Дети 1.5 %
- Взрослые 2.0 %
- Пожилые 2.4 %

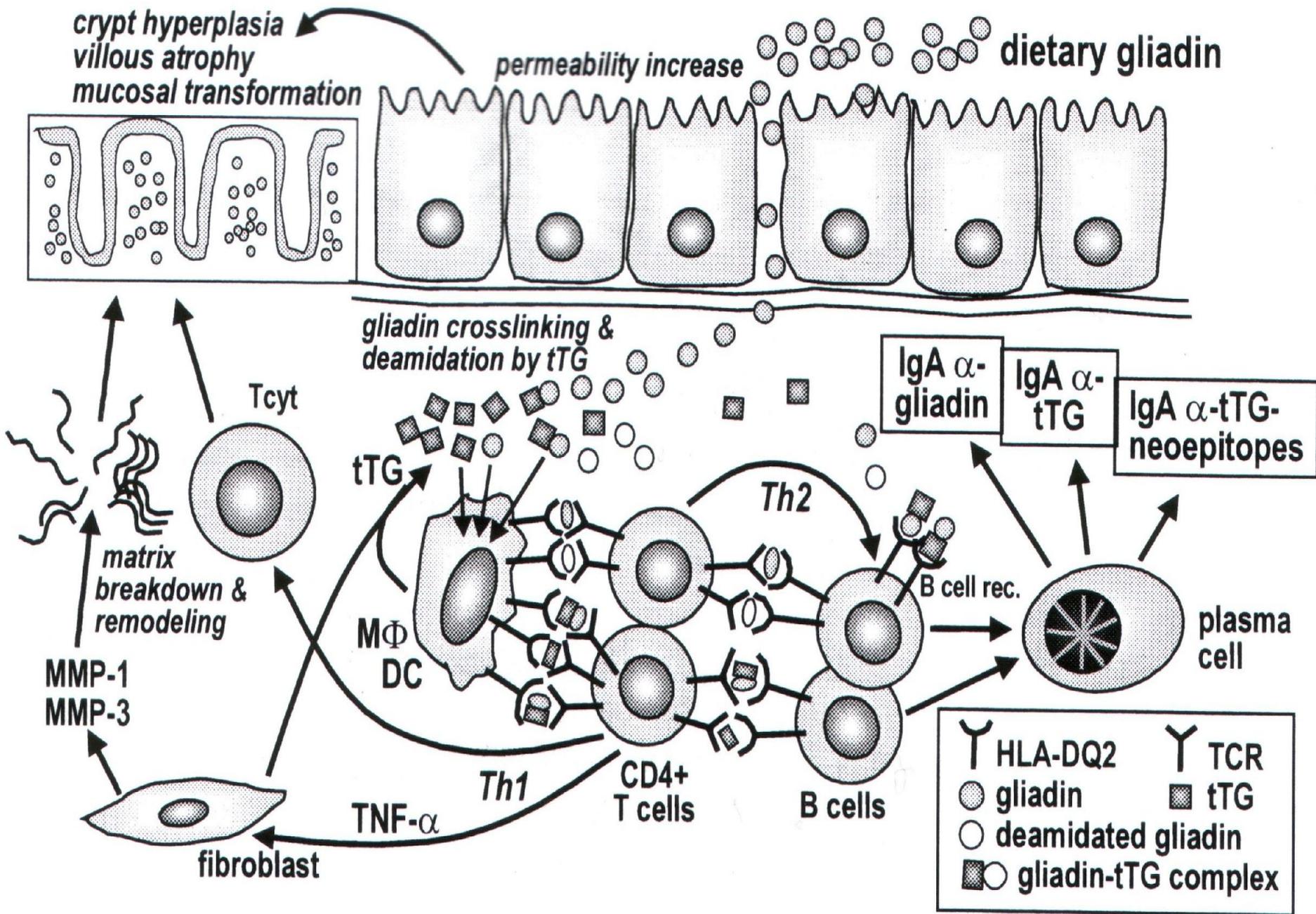
Частота целиакии в различных географических зонах до и после скрининга

Страна	Частота при клиническом исследовании	Частота, определяемая при исследовании АГА, аЭМА, тТГ, биопсии
Италия (дети)	1:1000-4500	1 : 184
Дания (взрослые)	1 : 10 000	1 : 500
Финляндия (взрослые)	1 : 1000	1 : 130
Венгрия (дети)	1 : 3941	1 : 184
США	1 : 10 000	1 : 111 (взрослые) 1 : 167 (дети)
Испания	1 : 1420	1 : 389
Швеция	1 : 330 (дети)	1 : 190 (взрослые) 1 : 177 (дети)
Ирландия (взрослые)	1 : 300	1 : 112
Сахара (дети)	Нет данных	1 : 18

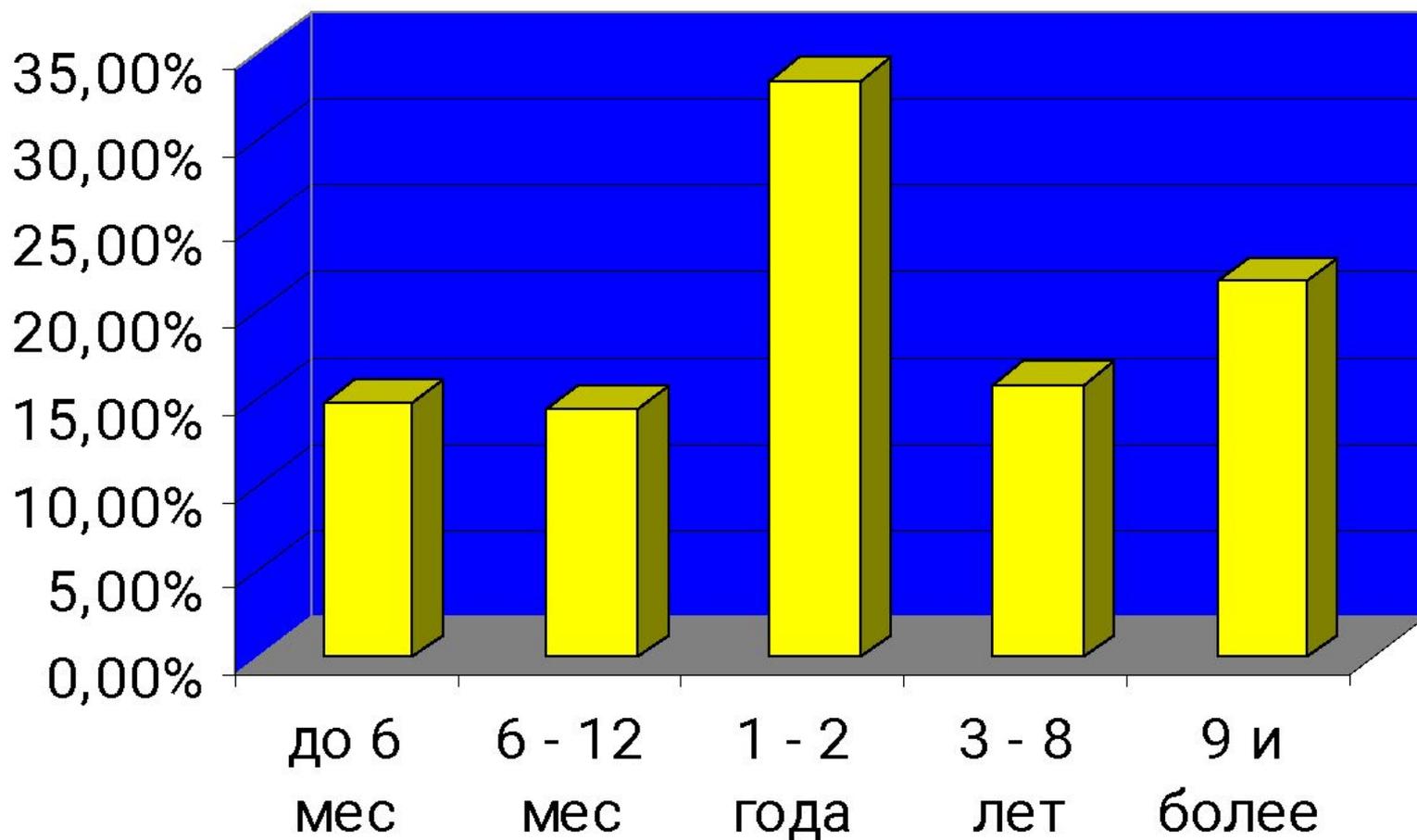


Патогенез

- Воздействие глютена на рецепторы эпителиоцитов, детерминированные HLA
- В ответ на воздействие глютена происходит атрофия ворсинок тонкой кишки, повышение проницаемости ее слизистой, инфильтрация Л, ПК, Э
- Энергетический и нутритивный дефицит+ЦНС
- Всасывание токсических продуктов из полости кишки, псевдоаллергические реакции
- Запуск аутоиммунного процесса



Возраст манифестации симптомов целиакии у детей



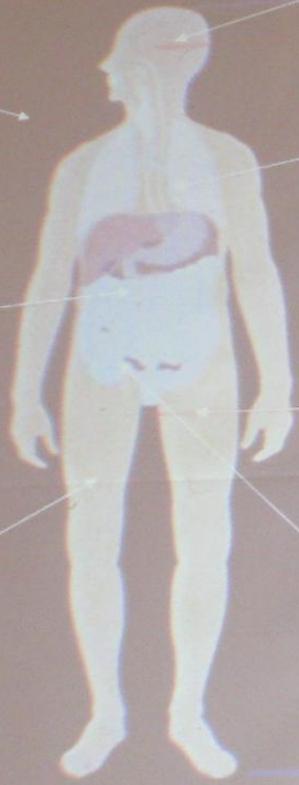
Celiac disease as a multiorgan autoimmune disease

ESPGHAN

General:
Puberty & growth delay
Malignancies
Anemia

GI system:
Diarrhea, vomiting
Distension, pain
Malnutrition, weight loss
Hepatitis, cholangitis

Bone:
Osteoporosis, fractures
Arthritis
Dental anomalies



CNS:
Ataxia, seizures
Depression

Heart:
Carditis

Skin & mucosa:
Dermatitis herpetiformis
Aphthous stomatitis
Hair loss

Reproductive system:
Miscarriage
Infertility

Modified from
Rewers. Gastroenterology 2005

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

Основные:

- обильный зловонный светлый стул 2 и более раз в день (83,4%)
- рвоты от редких до ежедневных (48%)
- отставание массы тела и роста (52,7%)
- боли в костях (52,8%), суставах (32,9%), множественный кариес зубов (37,6%), переломы(6%)







Aine et al. 90

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ЦЕЛИАКИИ

Основные:

- раздражительность (64%), агрессивность (39,5%)
- беспокойный сон, сногворение, снохождение, бессонница (43%)
- головная боль (44,7%)
- ОРВИ чаще 6 раз в год (66,8%)
- утомляемость (43,5%)
- наличие жирных кислот, мыл в серии копрограмм
- дисбактериоз кишечника

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ЦЕЛИАКИИ

Дополнительные:

- плохая память (15%)
- стойкие запоры (10,2%)
- повторяющиеся мышечные судороги (14%), мышечная слабость (12%), повторяющиеся парестезии (14%)
- обмороки (5%)
- нарушение сумеречного зрения (5%)
- частые кровотечения из носа, ювенильные маточные и другие кровотечения (17,4%), нарушения менструального цикла (5%)
- фолликулярный гиперкератоз (ок.10%)
- распространенный кожный зуд (37,8%)
- герпетиформный дерматит

Dermatitis herpetiformis



КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ЦЕЛИАКИИ

Дополнительные:

- рецидивирующие стоматиты (29,2%)
 - длительные температурные состояния (20,7%)
 - рецидивирующий фурункулез (18,6%)
 - витилиго (3%)
 - выпадение волос вплоть до тотальной алопеции (4%)
 - гипопроотеинемические отеки (2%)
- наличие у родственников сахарного диабета первого типа, полиэндокринопатий, заболеваний соединительной ткани, опухолей кишечника и других органов (встречаются в 350 раз чаще, чем в популяции)

Целиакия и ожирение

**Среди больных целиакией
выявлено:**

- **7% больных с ожирением (ИМТ 30)**
- **26% с избыточной массой тела (ИМТ более 25)**
- **БГД снижает ИМТ более, чем у 50% больных за 1 год**

Shepherd et. al (Австралия)





Classical presentations of coeliac disease



СПЕЦИАЛИСТЫ, наблюдающие за больным

- **Гастроэнтеролог**
- **Дерматолог**
- **Аллерголог**
- **Эндокринолог**
- **Невропатолог**
- **Инфекционист**
- **Ортопед, травматолог**
- **Окулист, ЛОР**
- **Гематолог**
- **Гинеколог**
- **Реаниматолог**

Кто должен обследоваться на целиакию?

Пациенты со следующими симптомами:

- хроническая или рецидивирующая диарея
- мальабсорбция
- потеря в весе
- увеличение живота, вздутие
- хронические запоры, рецидивирующие боли в животе или рвоты
- а также пациенты, у которых подозревают синдром раздраженного кишечника или тяжелую непереносимость лактозы

Кто должен обследоваться на целиакию?

Пациенты с

- **необъяснимыми ЖДА, дефицитом витамина В12 или фолиевой кислоты**
- **персистирующим повышением aminотрансфераз,**
- **задержкой роста**
- **задержкой полового развития**
- **привычным невынашиванием, бесплодием**
- **рецидивирующим афтозным стоматитом**
- **гипоплазией эмали зубов**
- **идиопатической периферической нейропатией, наследственной мозжечковой атаксией**
- **рецидивирующими мигренеподобными головными болями**

Кто должен обследоваться на целиакию?

Пациенты из групп высокого риска развития целиакии:

- Родственники 1 степени родства пациентов с целиакией

Пациенты

- с синдромом Шерешевского-Тернера, синдромом Дауна, синдромом Вильямса
- С сахарным диабетом 1 типа или другими аутоиммунными заболеваниями

Заболевания, ассоциированные с целиакией

- Аутоиммунный тиреоидит
- Сахарный диабет I типа
- Ювенильный хронический артрит
- Алопеция
- Атаксия с антителами к кл. Пуркине
- Эпилепсия
- Кардиомиопатия
- Лимфома кишечника

Заболевания, подлежащие дифференциальной диагностике с целиакией

- **Другие представители типов сдм'а мальабсорбции (внутриполостного, энтероцеллюлярного, постцеллюлярного)**
- **Персистирующие скрытые инфекции с поражением ЦНС и ЖКТ (хламидийная, микоплазменная, CMV, герпетическая и другие) у детей раннего возраста**
- **Хроническое течение лямблиоза**
- **Пищевая аллергия к молоку**
- **Премордиальный нанизм и другие причины снижения роста**

Классификация синдрома МА

На VIII Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в 1977г. предложено различать 3 типа мальабсорбции:

Внутриполостной тип, когда нарушается
полостное пищеварение

Энтероцеллюлярный - когда нарушено мембранное
пищеварение или всасывание вследствие дефекта
ферментных систем самого энтероцита

Постцеллюлярный - когда процесс локализуется в
подслизистом слое, в системе лимфатических
сосудов и капилляров (экссудативная энтеропатия).

Направления исследований в мире:

- Эпидемиология
- Диагностика
- Клинические случаи, качество жизни до и на фоне БГД
- Поиски генов
- Определение глютена в продуктах
- Возможности выращивания пшеницы со сниженной токсичностью для больных целиакией
- Лечение: энзимотерапия, вакцинация

Не назначать БГД до подтверждения диагноза

- Все методы диагностики должны быть пройдены, пока ребенок находится на глютен-содержащей диете**
- Нормализация показателей серологических маркеров наблюдается в течение 1-12 месяцев после начала соблюдения БГД пациентами с целиакией**

Не существует ни одного метода или теста, который мог бы точно установить диагноз целиакии у всех пациентов. Поэтому крайне важным является первоначальное выявление клинических признаков, характерных для целиакии, а также выполнение как серологических тестов, так и гистологического исследования

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ДИАГНОСТИКИ ЦЕЛИАКИИ

I. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЙ:

сочетание 3 основных симптомов или 2 основных и 2 и более дополнительных – подозрение на целиакию.

II. СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ:

повышение уровня АГА А и / или G, АЭМА, антител к тТГ определяемых до назначения диеты (а не на ее фоне) - целиакия возможна с большой степенью вероятности.

III. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЙ:

выявление атрофии слизистой 12-перстной кишки визуально и характерные морфологические признаки в биоптате 12-перстной кишки (до диеты) и их отсутствие (через 12 и более месяцев строгой диеты) - целиакия подтверждена.

IV. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ: определение HLA II класса, провокация глютенном

Антиглиадиновые антитела

- Антиглиадиновые антитела обладают низкой чувствительностью и специфичностью
- В то же время появилось второе поколение АГА: деамидированные глиадиновые пептиды, которые обладают большой диагностической точностью (чувствительность 94%, специфичность 99%)

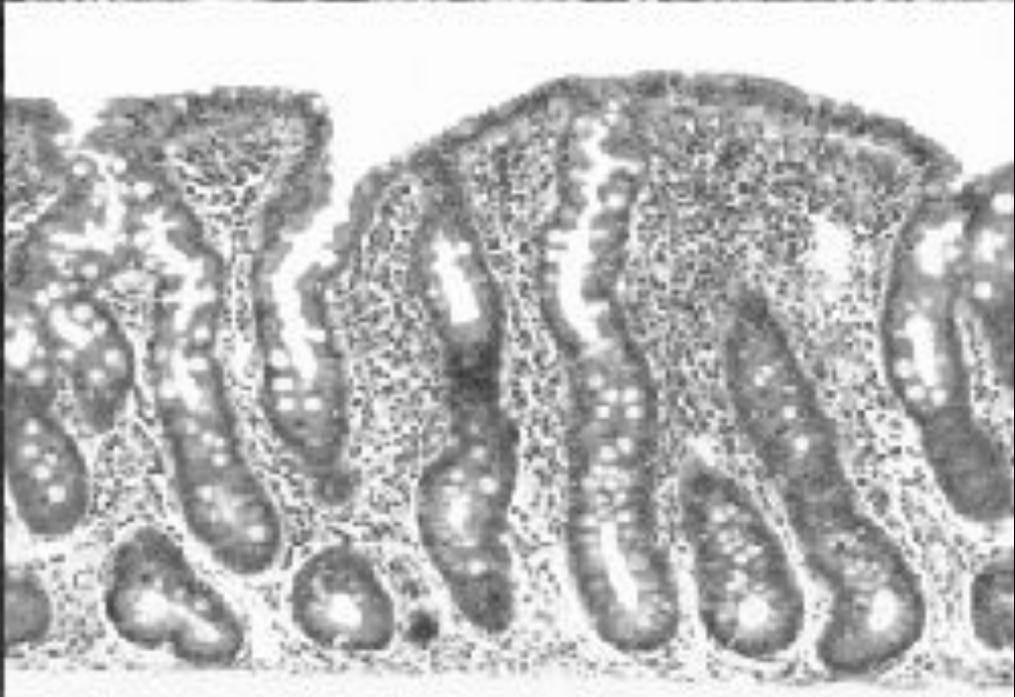
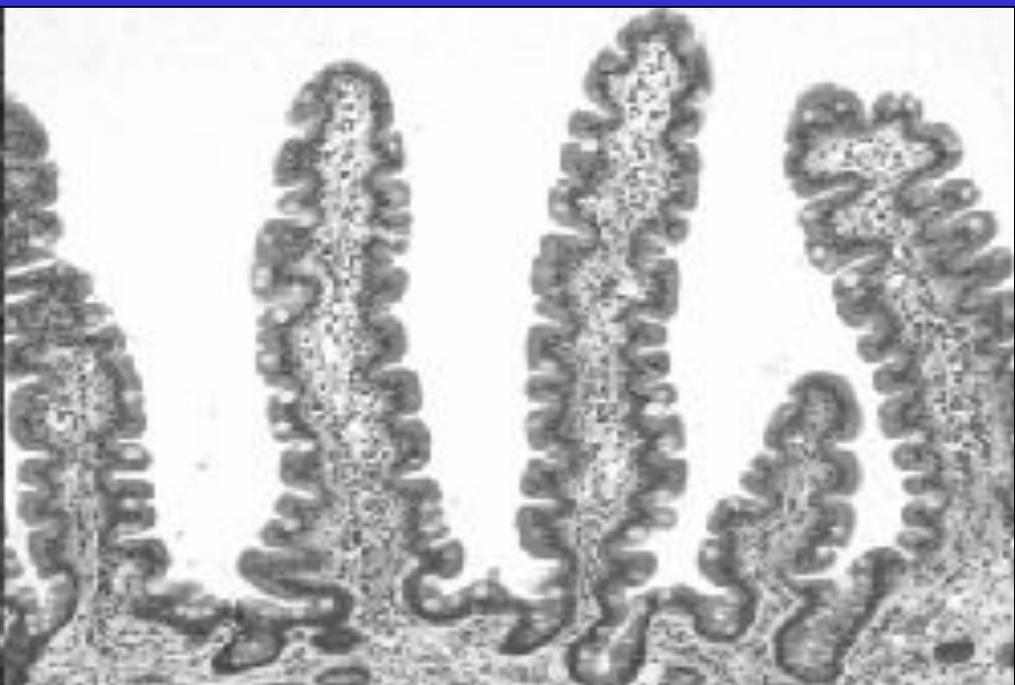


Серологические маркеры у детей раннего возраста

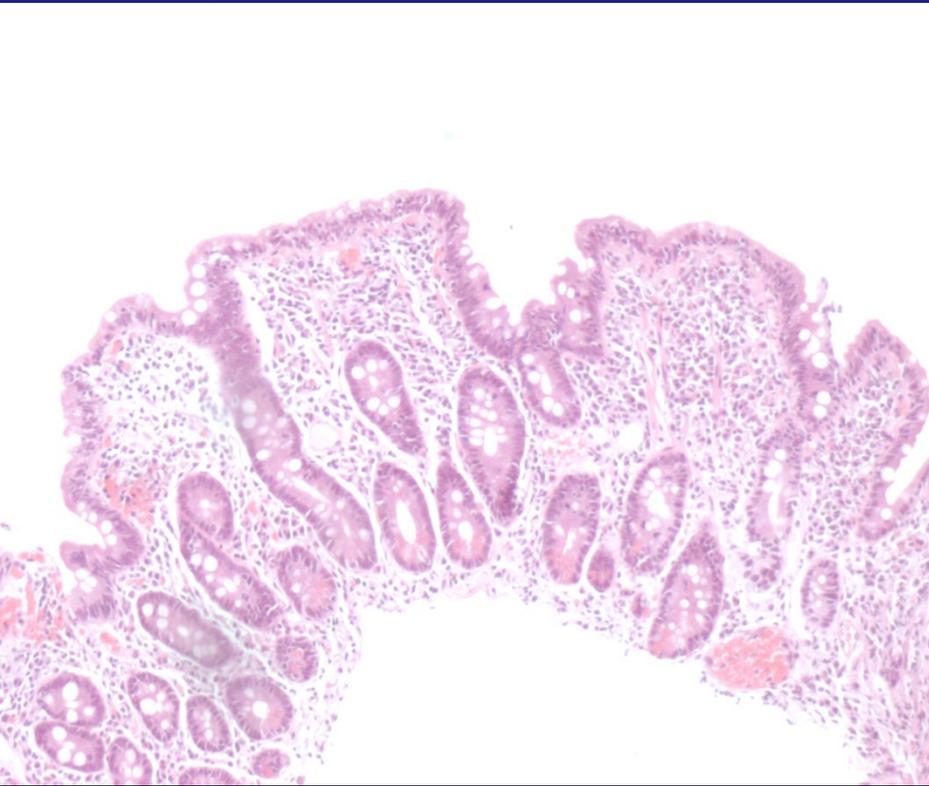
У детей младше 2 лет и антитела к тканевой трансглутаминазе и антиэндомизийные антитела обладают меньшей чувствительностью, поэтому обязательно использование как минимум 2-х видов антител, специфичных для целиакии

Симптомы характерные для целиакии, но отрицательные серологические тесты

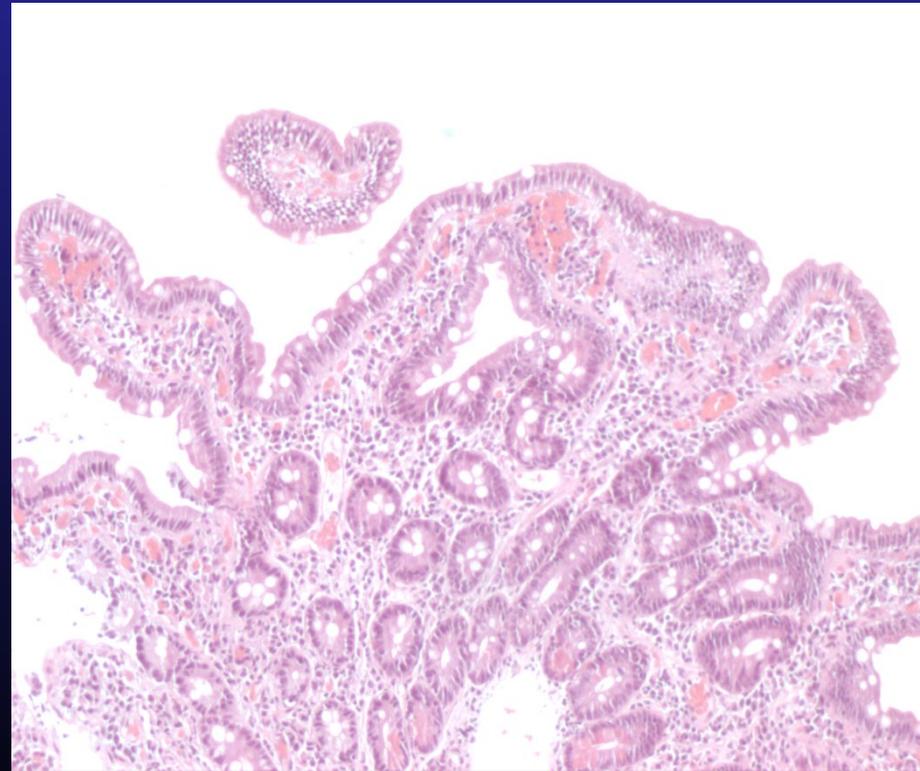
- **У пациента может быть селективный дефицит Ig A, обязательно исследование уровня Ig G антител к тканевой трансглутаминазе, антиэндомизийных антител, антител к деамидированному глиадину**
- **Пациент может находиться на диете с низким содержанием глютена**
- **Могут быть ложноотрицательные результаты серологических тестов**

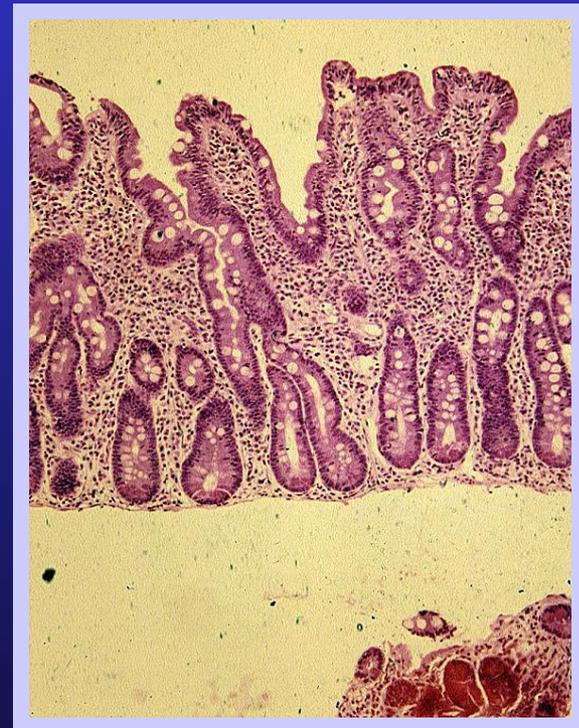
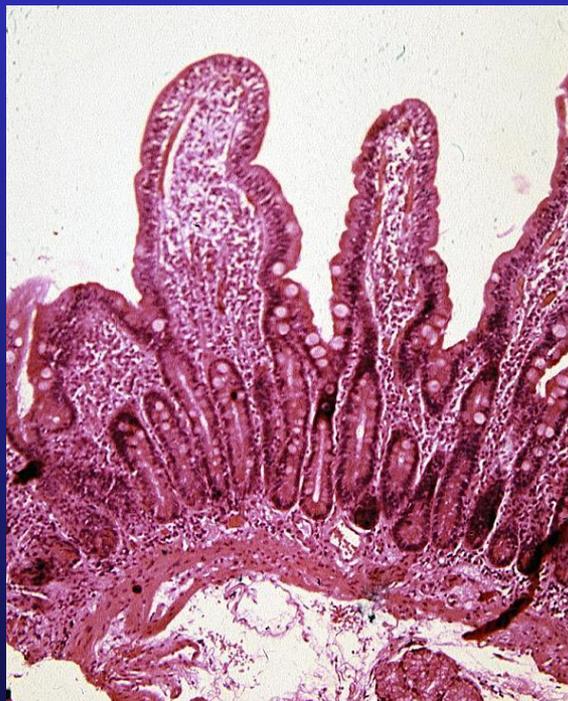
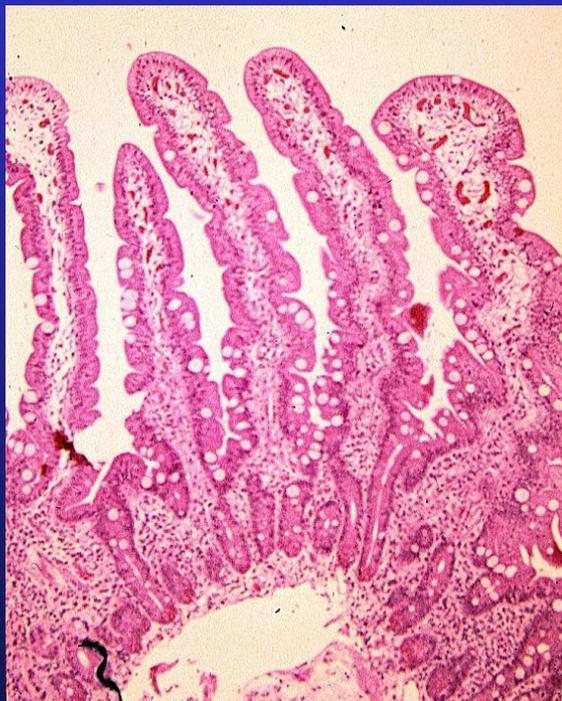


Правильная ориентация



Неправильная ориентация





Нормальная
IEL ↑

> Гиперплазия
крипт

> Атрофия
ворсинок

Характерные для целиакии морфометрические показатели

- **Толщина слизистой менее 700μ**
- **Высота ворсин менее 500μ**
- **Глубина крипт более 180μ**
- **Соотношение высоты ворсин и глубины
крипт менее 2,5**
- **Увеличение числа МЭЛ, лимфоцитов и
плазматических клеток в собственной
пластинке**

Р.Ж.Сіклітіра (1984) исследовал повреждение слизистой оболочки у больных целиакией после введения 10, 100, 500 и 1000 мг глиаина пшеницы добровольцам. Исследование биоптатов проводилось после острой нагрузки через 2, 4 и 6 часов. 10 мг глиаина в течение 6 часов никакого воздействия не оказали, но 100 мг уже через 4 часа вызывали умеренные нарушения ворсинок и повышение количества интраэпителиальных лимфоцитов. 500 и 1000 мг глиаина выявили от умеренного до сильного уплощения ворсинок в течение 4 часов соответственно.

Лечение

- **Безглютеновая диета (разрешены рис, греча, кукуруза, пшено, бобовые)**
- **Восполнение дефицита нутриентов**
Использование смесей, например, гидролизатов Алфаре (Нестле), Пептамен (Нестле), Пепти гастро (Нутриция)
- **Нормализация дисбиоза**
- **Лечение гиповитаминозов, остеопороза**
- **Восполнение энергетического дефицита (Элькар)**
- **Энтеральная детоксикация**
- **Симптоматическое лечение**

АЛФАРЕ - полуэлементная гипоаллергенная безлактозная смесь на основе гидролизата сывороточных белков

- **Высокогидролизированный и очищенный ультрафильтрацией сывороточный белок**
- **Содержит менее 1 мг иммунореактивного белка на 1 грамм общего белка**
- **Высокий уровень лизина, цистина, триптофана**
- **Не содержит лактозу**
- **50 % среднецепочечные триглицериды (СЦТ)**
- **Высокая абсорбция**
- **Быстрая репарация слизистой кишечника**

Пептамен юниор

- **Белковый компонент представлен гидролизатами сывороточных белков.**
- **Жировой компонент на 70% состоит из среднецепочечных триглицеридов-**
- **Углеводный компонент представлен мальтодекстрином, не содержит глютена и лактозы**
- **Единственная полуэлементная смесь на Российском рынке разработанная для детей с 1 года до 10 лет.**





Продукты Schär



Широкий выбор
вкусных
безглютеновых
продуктов



Мука, хлеб, макароны,
печенье, хлебцы и
многое другое...
...полный спектр
диетической
продукции для
ежедневного
наслаждения
здоровой пищей!



Основные принципы построения безглютеновой диеты в периоде манифестации заболевания:

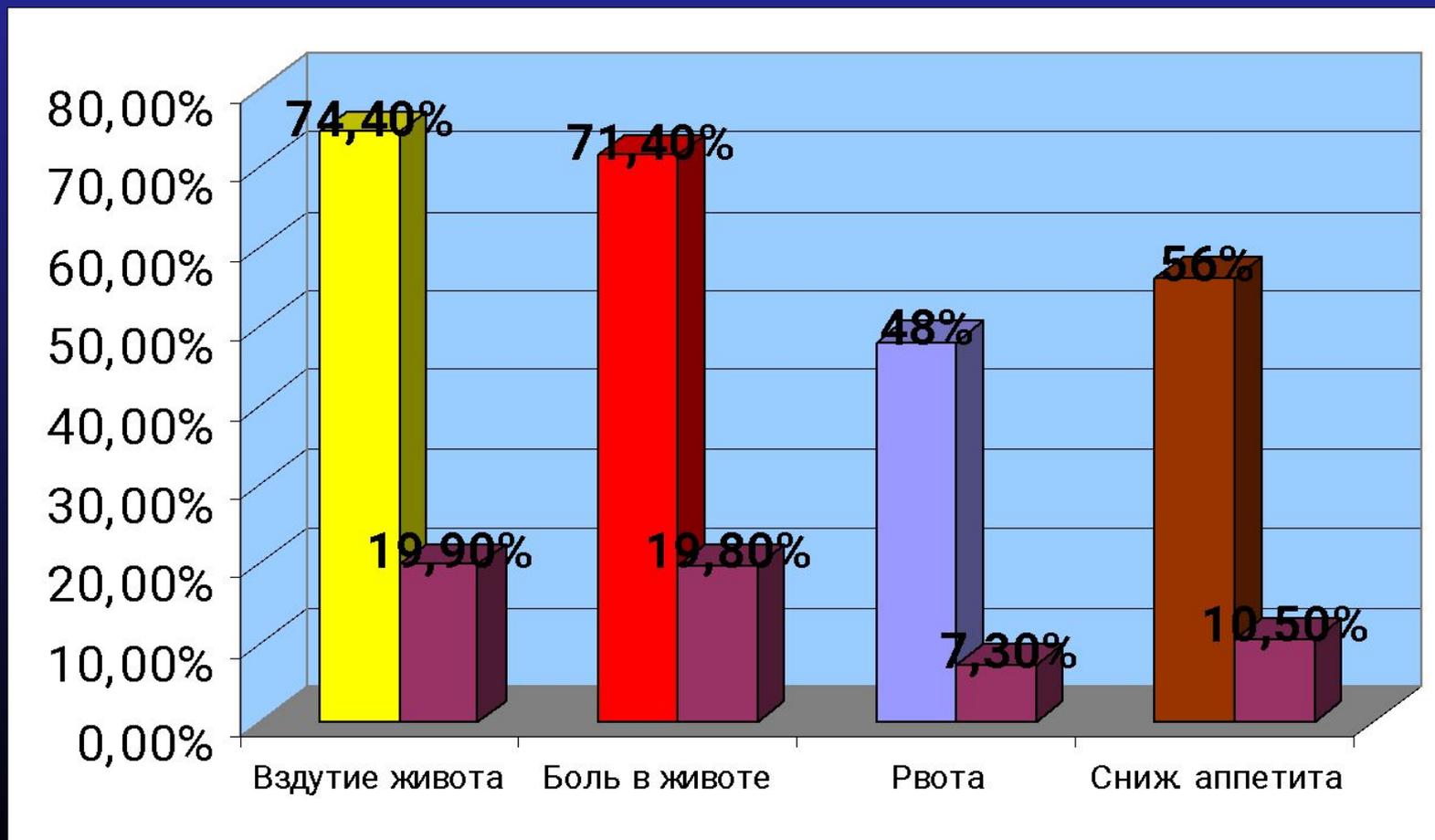
- 1. Физиологически полноценная с механическим и химическим щажением и калорийностью рациона**
- 2. Контроль содержания белка в рационе: 14-20% общей калорийности рациона. При необходимости – введение смесей для энтерального питания**
- 3. Контроль количественного и качественного состава жира: 30-35% общей калорийности; введение среднецепочечных триглицеридов, полиненасыщенных жирных кислот омега-3, включение растительного жиров в количестве 30% общего количества жира в рационе.**
- 4. Контроль количественного и качественного состава углеводов: ограничение рафинированных углеводов до 50-20 г/сутки**
- 5. Обогащение рациона витаминами за счет включения поливитаминных препаратов и пребиотиков**

Безглютеновая диета (Общество)

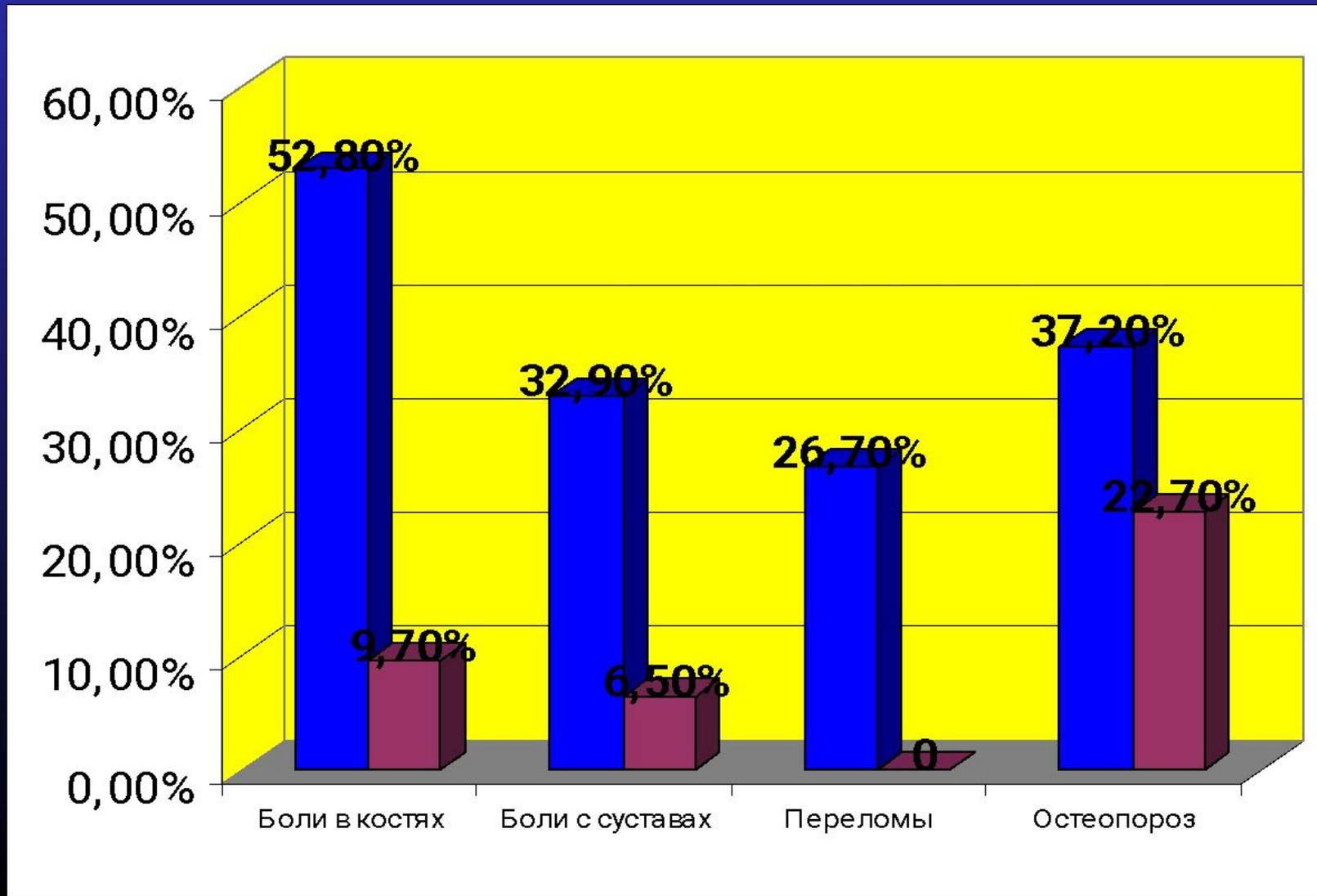
- **Помните, что Ваш ребенок, будучи на диете, не изолирован. Вся семья, соседи, друзья должны быть информированы о его диете.**
- **Учитывайте потребности Вашего ребенка при приготовлении пищи для всей семьи, например, когда Вы готовите макароны для всей семьи, сварите для него безглютеновые макароны.**
- **Постарайтесь сделать так, чтобы Ваш ребенок соблюдал диету сознательно. Он должен сам согласиться с необходимостью ограничения в своем питании. Пусть он помогает готовить себе кашу, завтрак для школы, пусть сам выберет себе рецепты для торта и печенья, а потом поможет Вам их приготовить.**
- **Не разрешайте ребенку даже пробовать запрещенные ему продукты. В дальнейшем они могут стать для него сильным искушением.**

- **Обсудите диету ребенка с его учителем в школе, воспитателем в детском саду.**
- **Если Вам не удастся объяснить принципы диеты ребенка родным и знакомым, попросите помочь в этом своего врача.**
- **Научите ребенка справляться с ответами на вопросы друзей о его диете. Желание съесть то, что едят одноклассники, может быть очень сильным, но ему придется с ним бороться.**
- **Диета Вашего ребенка никогда не должна мешать ему участвовать в экскурсиях, походах, поездках и т.п. Он просто иначе должен смотреть на систему питания.**
- **Постарайтесь планировать заранее питание Вашего ребенка, если вы идете прогуляться по городу. Возьмите с собой разрешенные ему продукты.**
- **Никогда не давайте почувствовать ребенку, что некоторые безглютеновые продукты недостаточно вкусны.**

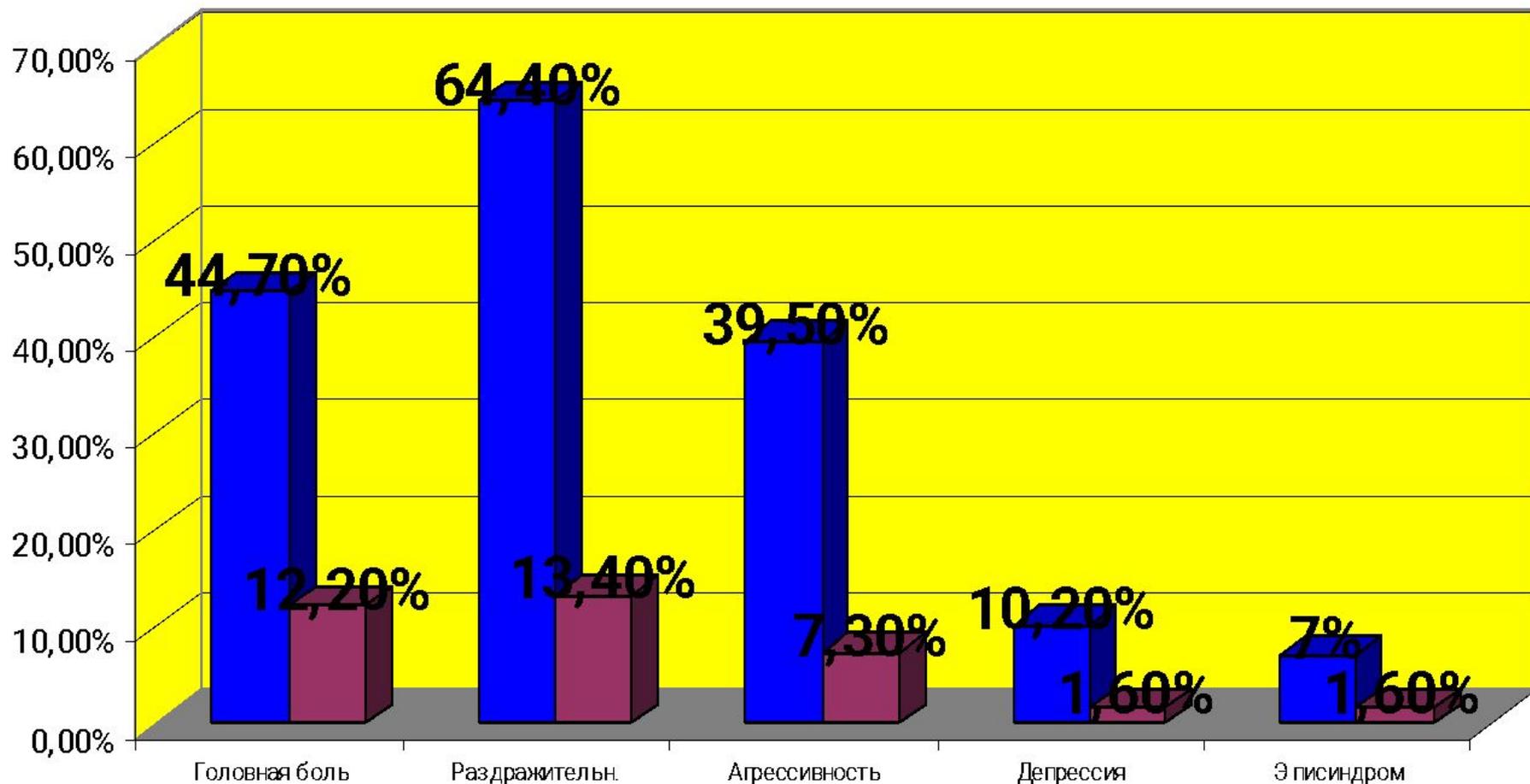
Купирование симптомов поражения ЖКТ у детей, больных целиакией, при соблюдении безглютеновой диеты (1 год)



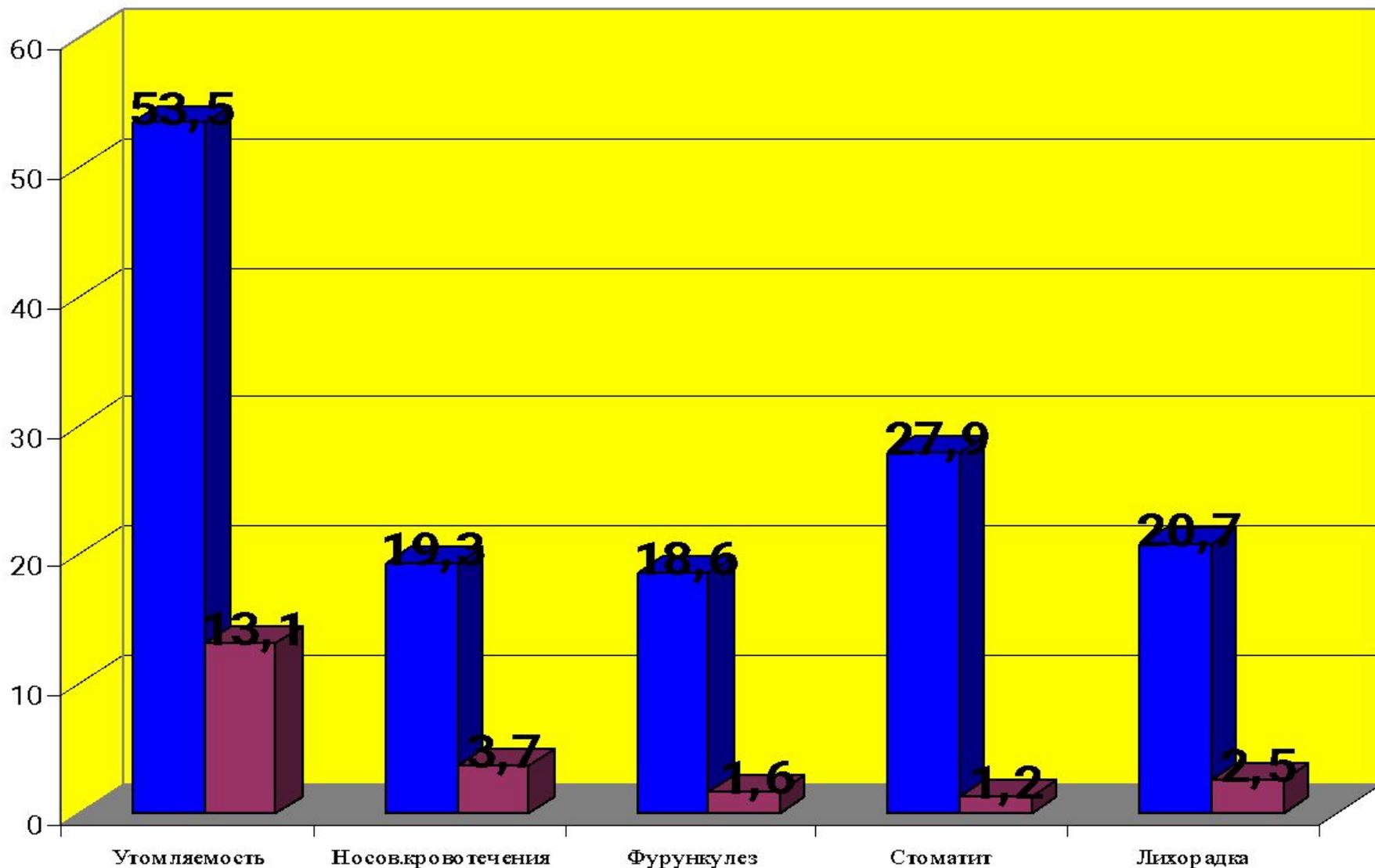
Купирование симптомов поражения костно-суставной системы у детей, больных целиакией, при соблюдении безглютеновой диеты (1 г.)



Купирование симптомов поражения нервной системы у детей, больных целиакией, при соблюдении безглютеновой диеты (1 г.)



Купирование других проявлений целиакии у детей при соблюдении безглютеновой диеты (1г.)



Причины отсутствия эффекта БГД

- I. Умышленное нарушение диеты
- II. Наличие или присоединение заболеваний, имеющих схожую с целиакией симптоматику

Причины нарушения больными детьми диеты (23,1%)

По данным анкет больных детей основная причина осознанного несоблюдения диеты – мнение взрослых о ненужности диеты:

- 77% - мнение родных**
- 14% - мнение друзей и подруг, чье отношение им очень важно**
- 7% - врач амбулаторного звена выразил сомнение в правильности диагноза стационара**
- 2% - сам решил, что диета не нужна**

Энтеросгель

- Сколь ни разнообразно лечение заболеваний ЖКТ, одна из основных ролей принадлежит энтеральной детоксикации – наиболее эффективному и щадящему методу борьбы с эндотоксикозом
- Представителем ее является энтеросгель – уникальный комплексный кремнийорганический препарат – полиметилсилоксан полигидрат – с заданными физико-химическими параметрами

ЭНТЕРОСГЕЛЬ – ЭНТЕРОСОРБЕНТ

Дистантное
действие
на органы

Адсорбция
вредных веществ в
кишечнике

Защита
слизистой
кишечника

Нормализация
биоценоза
кишечника

Стимулирование
регенерации
слизистой

Вакцинация

- **Первая в мире вакцина от целиакии Nexvax2 прошла первую фазу клинических испытаний (авторы Уолтер и Элиза Холл, Австралия)**
- **Назначение вакцины – избавить больных целиакией от чувствительности к трем токсичным пептидам глютена**
- **Вакцина является безопасной и хорошо переносится**
- **Будет применяться у больных с генотипом DQ2**

**Евгений В., 17 лет,
поступил в СПбГПМА
из Свердловской области 09.09.2003 с
жалобами на:**

- вздутие живота, жидкий и кашицеобразный стул 1-2
раза в день,**
- резкое снижение веса, роста, отставание в половом
развитии,**
- постоянную слабость, сонливость,**
- депрессию, постоянную сильную головную боль,**
- частые синкопальные состояния,**
- судороги мышц конечностей,**
- отечность голеней и стоп,**

Диагноз направления:

**«Хронический энтероколит.
Хронический реактивный гепатит.
Вторичная целиакия.
Вторичная дисахаридазная
недостаточность.
Гипертензионно-
гидроцефальный синдром в стадии
субкомпенсации».**



Анамнез жизни:

- Родился от 4 беременности (2 медаборта, 1 роды), 2 родов, старший сын 23 года, здоров.
- Вес при рождении 3300г, длина 51 см, окружность головы 35 см, груди – 33 см.
- Грудное вскармливание – до 11 месяцев, прикормы, содержащие глютен, получал с 5 месяцев.
- Голову держит с 1,5 месяцев, сидит – с 6, стоит – с 8, ходит – с 11 месяцев.

Анамнез болезни

- С 2 лет отмечались рвота, разжижение стула, учащение его до 3 и более раз в сутки, что было объяснено большим количеством антибактериальных препаратов
- В возрасте 2 лет 8мес (1989г.) поступил в ОДКБ г.Екатеринбурга в тяжелом состоянии с синдромом токсикоза, эксикоза на фоне неукротимой рвоты, поноса
- Ребенок был резко дистрофирован (вес - 8,5 кг)
- Впервые был выставлен диагноз «вторичная целиакия», матери предложена безглютеновая диета, при соблюдении которой наступило улучшение

В возрасте 7 лет (1993г.) поступил в отделение эндокринологии Нижегородской ОДКБ для исключения патологии околощитовидных желез.

Отмечались:

- остеопороз, судороги мышц нижних конечностей,**
- выявлены атрофический дуоденит и еунит,**
- в биоптате тонкой кишки - характерные гистологические признаки целиакии**

С октября 2002 г. по июль 2003 г. проводилась терапия реафероном по схеме, на фоне лечения состояние прогрессивно ухудшалось:

- потеря в весе составила с августа по сентябрь 2003 г. (31кг – 26кг) - 5 кг**
- появились резкая слабость, боли в животе, исчез аппетит, стул стал водянистым, полностью непереваренным 1-2 раза.**

В июле 2003 г. поступил в педагогический институт, во время экзаменов неоднократно терял сознание.

**Мальчик госпитализирован в
педиатрическое отделение №4 Клиники
СПбГПМА 09.09.03.**

**При поступлении состояние тяжелое,
обусловленное тяжелой степенью
дистрофии, нарушениями белково-
минерального обмена.**

Вес 26 кг, рост 145 см.

Лабораторное и инструментальное обследование:

- анализ крови: Э $2,49 \times 10^{12}$ Нв 97 г/л ЦП 1,17 Л $7,0 \times 10^9$ ПЗ С70 Л 26 М 1 СОЭ 34 мм/час, токсигенная зернистость нейтрофилов.
- Общий белок 36 – 45 – 61 г/л (N от 65 г/л),
- Na 136- 138 - 142(N 140)
- Cl 92 - 92 - 103 (N96)
- K 2,5 – 2,7 – 5,0 (N4,0)
- Ca 1,8 -1,97-1,89 (N2,5) Ca⁺⁺ 0,94 – 1.17 (N1,13) P 0,45 – 0,94- 1,19 (N 1,3) мм/л.
- АлАт 101 у/л, билирубин 15,0 мкмоль/л, β-липопротеиды 25ед, α-амилаза 220у/л (N до 220),

• ФГДС:

Двенадцатиперстная кишка – слизистая бледная, складки практически отсутствуют.

• При морфологическом исследовании: выражено укорочение и уплощение ворсинок, углубление крипт, дистрофические изменения клеток поверхностного эпителия. Очень большое количество МЭЛ, выражена лимфо-плазмоцитарная инфильтрация.

• Заключение: Изменения могут соответствовать 3 стадии целиакии по классификации Marsh.

Лечение:

- **строжайшая безглютеновая диета,**
- **временное исключение цельного молока, супро-плюс 500 мл в сутки, нутридринк 200 мл в сутки,**
- **тетрациклин,**
- **магнерот, панангин,**
- **милдронат,**
- **фолиевая кислота, в/м витамины В12, В6, В1, D3,**
- **растворы глюкозы 10% -400мл, растворы КСl 30мл, СаСl2 30мл – дробно в течение суток,**
- **бификол, бифиформ,**
- **креон**

При попытках ввести в/в растворы глюкозы, аминоклазмаля возникала аллергическая реакция в виде отека шеи.

- Под влиянием лечения стал спокойным, уравновешенным, прекратились судороги мышц конечностей, головные боли; через 1,5 месяца нормализовался стул, прибавил в весе 5 кг за 2 месяца, появился аппетит, прекратились боли в животе.
- Выписан в удовлетворительном состоянии с диагнозом: Целиакия, тяжелое течение. Осложнения: задержка физического и полового развития. Миокардиодистрофия. НК I. Анемия смешанного генеза легкой степени. Синкопальные состояния в анамнезе.







**Телефон 4го
педиатрического
отделения СПбГПМА:
(812)542-55-33**

**Сайт Общества больных
целиакией Санкт-
Петербурга:
<http://celiac.spb.ru>**

Спасибо за внимание!