

Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых

А.И. ПАРФЕНОВ (МОСКВА)¹, С.В. БЫКОВА (МОСКВА)¹, Е.А. САБЕЛЬНИКОВА (МОСКВА)¹, И.В. МАЕВ (МОСКВА)², А.А. БАРАНОВ (МОСКВА)³, И.Г. БАКУЛИН (МОСКВА)⁴, Л.М. КРУМС (МОСКВА)¹, С.В. БЕЛЬМЕР (МОСКВА)⁸, Т.Э. БОРОВИК (МОСКВА)³, И.Н. ЗАХАРОВА (МОСКВА)⁹, Ю.А. ДМИТРИЕВА (МОСКВА)⁹, Е.А. РОСЛАВЦЕВА (МОСКВА)³, Е.А. КОРНИЕНКО (САНКТ-ПЕТЕРБУРГ)¹⁰, А.И. ХАВКИН (МОСКВА)¹¹, А.С. ПОТАПОВ (МОСКВА)³, М.О. РЕВНОВА (САНКТ-ПЕТЕРБУРГ)¹², Ю.Г. МУХИНА (МОСКВА)^{8,13}, П.Л. ШЕРБАКОВ (МОСКВА)¹, Е.Д. ФЕДОРОВ (МОСКВА)^{14,15}, Е.А. БЕЛОУСОВА (МОСКВА)⁵, И.Л. ХАЛИФ (МОСКВА)¹⁶, С.Г. ХОМЕРИКИ (МОСКВА)¹, Д.Л. РОТИН (МОСКВА)¹, Н.Г. ВОРОБЬЕВА (МОСКВА)¹, А.В. ПИВНИК (МОСКВА)¹, Р.Б. ГУДКОВА (МОСКВА)¹, В.В. ЧЕРНИН (ТВЕРЬ)¹⁷, Н.В. ВОХМЯНИНА (САНКТ-ПЕТЕРБУРГ)¹⁸, Т.В. ПУХЛИКОВА (МОСКВА)¹⁸, Д.А. ДЕГТЯРЕВ (МОСКВА)¹⁹, И.В. ДАМУЛИН (МОСКВА)²⁰, А.М. МКРТУМЯН (МОСКВА)²², Г.С. ДЖУЛАЙ (ТВЕРЬ)¹⁷, Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ (МОСКВА)²³, А.Ю. БАРАНОВСКИЙ (САНКТ-ПЕТЕРБУРГ)⁴, Л.И. НАЗАРЕНКО (САНКТ-ПЕТЕРБУРГ)⁴, А.Г. ХАРИТОНОВ (САНКТ-ПЕТЕРБУРГ)⁴, И.Д. ЛОРАНСКАЯ (МОСКВА)⁶, Р.Г. САЙФУТДИНОВ (КАЗАНЬ)²⁴, М.А. ЛИВЗАН (ОМСК)²⁵, Д.А. АБРАМОВ (МОСКВА)²⁶, М.Ф. ОСИПЕНКО (НОВОСИБИРСК)⁷, Л.В. ОРЕШКО (САНКТ-ПЕТЕРБУРГ)⁴, Е.И. ТКАЧЕНКО (САНКТ-ПЕТЕРБУРГ)⁴, С.И. СИТКИН (САНКТ-ПЕТЕРБУРГ)⁴, Л.И. ЕФРЕМОВ (МОСКВА)¹

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения Москвы, Москва; ²ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; ³ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, Москва; ⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁵ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ⁶ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования Минздрава России, Москва; ⁷ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск; ⁸Российская детская клиническая больница, Москва; ⁹кафедра педиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования Минздрава России, Москва; ¹⁰ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ¹¹Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтишева» ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ¹²клиника №4 педиатрического отделения ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ¹³кафедра детских болезней №2 ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ¹⁴Научно-исследовательская лаборатория хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ¹⁵отделение эндоскопической хирургии ГБУЗ «Городская клиническая больница №31» Департамента здравоохранения Москвы, Москва; ¹⁶ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва; ¹⁷кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь; ¹⁸Медико-генетическая лаборатория Санкт-Петербургское ГКУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург; ¹⁹лаборатория HLA-типирования ГБУЗ «Станция переливания крови Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ²⁰ГБУЗ Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения Москвы, Москва; ²¹кафедра нервных болезней ГБОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва; ²²кафедра эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; ²³ФГБУ «Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва; ²⁴кафедра терапии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Казань; ²⁵кафедра факультетской терапии с курсом профессиональных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск; ²⁶ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Аннотация

В статье изложен Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых, разработанный ведущими экспертами — гастроэнтерологами и педиатрами России на основе существующих отечественных и зарубежных рекомендаций. Консенсус утвержден на 42-й ежегодной Научной сессии ЦНИИГ «Принципы доказательной медицины в клиническую практику» (2—3 марта 2016 г.). Консенсус предназначен для практикующих врачей, осуществляющих ведение и лечение больных целиакией. Поиск доказательств основных положений консенсуса проводился в электронных базах данных. При составлении рекомендаций основным источником являлись публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска — 10 лет. Рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами. Голосование проводилось по Дельфийской системе.

Ключевые слова: целиакия, рефрактерная целиакия, диагностика, лечение, всероссийский консенсус.

All-Russian Consensus on Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children and Adults

A.I. PARFENOV (MOSCOW)¹, S.V. BYKOVA (MOSCOW)¹, E.A. SABELNIKOVA (MOSCOW)¹, I.V. MAEV (MOSCOW)², A.A. BARANOV (MOSCOW)³, I.G. BAKULIN (MOSCOW)⁴, L.M. KRUMS (MOSCOW)¹, S.V. BELMER (MOSCOW)⁸,

T.E. BOROVIK (MOSCOW)³, I.N. ZAKHAROVA (MOSCOW)⁹, YU.A. DMITRIEVA (MOSCOW)⁹, E.A. ROSLAVTSEVA (MOSCOW)³, E.A. KORNIENKO (SAINT PETERSBURG)¹⁰, A.I. KHAVKIN (MOSCOW)¹¹, A.S. POTAPOV (MOSCOW)³, M.O. REVNOVA (SAINT PETERSBURG)¹², YU.G. MUKHINA (MOSCOW)^{8,13}, P.L. SHCHERBAKOV (MOSCOW)¹, E.D. FEDOROV (MOSCOW)^{14,15}, E.A. BELOUSOVA (MOSCOW)⁵, I.L. KHALIF (MOSCOW)¹⁶, S.G. KHOMERIKI (MOSCOW)¹, D.L. ROTIN (MOSCOW)¹, N.G. VOROBYEVA (MOSCOW)¹, A.V. PIVNIK (MOSCOW)¹, R.B. GUDKOVA (MOSCOW)¹, V.V. CHERNIN (TVER)¹⁷, N.V. VOKHMYANINA (SAINT PETERSBURG)¹⁸, T.V. PUKHLIKOVA (MOSCOW)¹⁸, D.A. DEGTAREV (MOSCOW)¹⁹, I.V. DAMULIN (MOSCOW)²⁰, A.M. MKRTUMYAN (MOSCOW)²², G.S. DZHULAI (TVER)¹⁷, N.K. TETRUASHVILI (MOSCOW)²³, A.YU. BARANOVSKY (SAINT PETERSBURG)⁴, L.I. NAZARENKO (SAINT PETERSBURG)⁴, A.G. KHARITONOV (SAINT PETERSBURG)⁴, I.D. LORANSKAYA (MOSCOW)⁶, R.G. SAIFUTDINOV (KAZAN)²⁴, M.A. LIVZAN (OMSK)²⁵, D.A. ABRAMOV (MOSCOW)²⁶, M.F. OSIPENKO (NOVOSIBIRSK)⁷, L.V. ORESHKO (SAINT PETERSBURG)⁴, E.I. TKACHENKO (SAINT PETERSBURG)⁴, S.I. SITKIN (SAINT PETERSBURG)⁴, L.I. EFREMOV (MOSCOW)¹

¹Moscow Clinical Research-and-Practical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow; ²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Children's Health Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁵M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; ⁶Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁷Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; ⁸Russian Children's Clinical Hospital, Moscow; ⁹Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹⁰I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ¹¹Acad. Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹²Clinic Four, Department of Pediatrics, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ¹³Childhood Diseases Department Two, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹⁴Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹⁵Department of Endoscopic Surgery, City Clinical Hospital Thirty-One, Moscow Healthcare Department, Moscow; ¹⁶A.N. Ryzhikh State Research Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹⁷Department of Intermediate-Level Therapy, Tver State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tver; ¹⁸Laboratory of Medical Genetics, Diagnostic Center of Medical Genetics, Saint Petersburg; ¹⁹HLA Typing Laboratory, Blood Transfusion Station, Moscow Healthcare Department, Moscow; ²⁰S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow; ²¹Department of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²²Department of Endocrinology and Diabetology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²³Acad. V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²⁴Department of Therapy, Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kazan; ²⁵Department of Intermediate-Level Therapy with Course of Occupational Diseases, Faculty of General Medicine, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Omsk; ²⁶Dmitry Rogachev Federal Research Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow

The paper presents the All-Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults, which has been elaborated by leading experts, such as gastroenterologists and pediatricians of Russia on the basis of the existing Russian and international guidelines. The consensus approved at the 42nd Annual Scientific Session of the Central Research Institute of Gastroenterology on Principles of Evidence-Based Medicine into Clinical Practice (March 2—3, 2016). The consensus is intended for practitioners engaged in the management and treatment of patients with celiac disease. Evidence for the main provisions of the consensus was sought in electronic databases. In making recommendations, the main source was the publications included in the Cochrane Library, EMBASE, MEDLINE, and PubMed. The search depth was 10 years. Recommendations in the preliminary version were reviewed by independent experts. Voting was done by the Delphic polling system.

Keywords: celiac disease, refractory celiac disease, diagnosis, treatment, All-Russian consensus.

АГА — антитела к глюдаину
АГД — аглютенная дига
АЭМ — антитела к эндомиозину
АДПГ — антитела к деамидированным пептидам глюдаина
АТПГ — антитела к тканевой транслугуаминазе
ГКС — глюкокортикостероиды
ЖДА — железодефицитная анемия
КТ — компьютерная томография
МЭЛ — межэпителиальные (интраэпителиальные) лимфоциты
РЦ — рефрактерная целиакия
СД — сахарный диабет
СНВ — синдром нарушенного всасывания
СОТК — слизистая оболочка тонкой кишки

ТПГ — тканевая транслугуаминаза
ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия
ESPGHAN — European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition — Европейское общество педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания
HLA — Human Leucocyte Antigens — группа антигенов гистосовместимости, главный комплекс гистосовместимости (МНС) человека
IgA — иммуноглобулины класса А
IgG — иммуноглобулины класса G
POC-test (Point of Care Test) — «быстрый тест» — тест-полоска для определения антител к тканевой транслугуаминазе в капиллярной крови
MMPs — матриксные металлопротеиназы

Методология

Поиск доказательств основных положений консенсуса проводился в электронных базах данных.

При составлении рекомендаций основным источником служили публикации, вошедшие в Кохрейновскую

библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска 10 лет.

Для оценки качества и силы доказательств использовались: а) консенсус экспертов; б) оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Для анализа доказательств использовались обзоры опубликованных метаанализов и систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств. При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что влияет на силу рекомендаций. Таблицы доказательств заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points — GPPs): рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ. Публикации по фармакоэкономике не анализировались. Анализ стоимости не проводился.

Описание метода валидации рекомендаций. Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами. Голосование проведено по Дельфийской системе.

Итоговое голосование в один тур проведено по 6-балльной шкале Лайкерта: 1 — полностью согласен (A+), 2 — согласен с небольшими замечаниями (A), 3 — согласен со значительными замечаниями (A-), 4 — не согласен, но при этом со значительными замечаниями (D-), 5 — не согласен, но при этом с небольшими замечаниями (D), 6 — категорически не согласен (D+).

При согласии с положением (A+, A, A-) более 2/3 экспертов ($\geq 67\%$), соглашение считалось достигнутым. В итоговой статье приведены результаты итогового голосования по каждому из положений (указан процент проголосовавших по каждому из пунктов шкалы Лайкерта).

Основные рекомендации. Сила рекомендаций (1–2) базируется на соответствующих уровнях доказательств (A–C) и индикаторах доброкачественной практики — GPPs.

Введение

Консенсус разработан ведущими экспертами — гастроэнтерологами и педиатрами России, основан на методических рекомендациях: «Глютенная энтеропатия — междисциплинарная патология», 2006; «Диагностика и лечение целиакии у детей», 2010; Рекомендациях общества детских гастроэнтерологов России «Диагностика и лечение целиакии у детей», 2010; федеральных клинических рекомендациях по оказанию медицинской помощи детям с целиакией Союза педиатров России-2015, пересмотренных критериях ESPGHAN; Американских рекомендациях по диагностике и лечению целиакии-2013 (American college of gastroenterology clinical guideline: diagnosis and management of celiac disease), Британских рекомендациях по лечению целиакии взрослых — 2014 (Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology и утвержден на 42-й ежегодной Научной сессии ЦНИИГ «Принципы доказательной медицины в клиническую практику» (2–3 марта 2016 г.).

В России отсутствуют единые рекомендации (для детей и взрослых), определяющие тактику ведения больных целиакией. Настоящий Всероссийский консенсус по диагностике и лечению детей и взрослых с целиакией является руководством для практикующих врачей, осуществляющих ведение и лечение таких пациентов. Рекомендации подлежат регулярному пересмотру в соответствии с новыми данными научных исследований в этой области.

Определение. Целиакия — иммуноопосредованное, генетически детерминированное системное заболевание, возникающее в ответ на употребление глютена или соответствующих проламинов и характеризующееся развитием атрофической энтеропатии, появлением в сыворотке крови специфических антител и широким спектром глютензависимых клинических проявлений.

По результатам голосования 47 экспертов получено: 89,4% положительных ответов (A+), 10,6% (A).

Эпидемиология. Распространенность целиакии во взрослой популяции большинства стран мира составляет приблизительно 1:100 — 1:250, или 0,5–1%. Соотношение между диагностированными и не диагностированными случаями может достигать 1:5–1:13. Об увеличении частоты заболевания свидетельствуют исследования, проведенные в странах Ближнего Востока, Северной Африки, Южной Америке, Индии, Австралии и Новой Зеландии [1–3].

В Российской Федерации (РФ) крупных эпидемиологических исследований до настоящего времени не проводилось. Отдельные данные из регионов свидетельствуют о частоте заболевания от 1:85 в группах риска в Рязани до 1,2:1000 в Томске. Предполагаемая частота заболевания в РФ может составлять 1:100–1:250.

Этиология и патогенез. Ведущая роль в этиологии заболевания принадлежит глиадину, все четыре фракции которого: α , β , γ и ω — токсичны для больных целиакией, однако, α -глиадин, содержащий 33-мерный пептид, идентифицирован как инициатор иммунного ответа при болезни. Это связано с устойчивостью данного полипептида к воздействию всех желудочных, панкреатических и кишечных протеиназ [1].

Употребление продуктов, содержащих глютен, является необходимым, но не единственным фактором патогенеза целиакии. Доказана связь целиакии с антигенами главного комплекса гистосовместимости человека (HLA) [4]. Гетеродимеры HLA-DQ2 и HLA-DQ8 встречаются в популяции с частотой 30–3%, а частота заболевания целиакией составляет 1%. Поэтому продолжается поиск других генетических факторов, ответственных за развитие заболевания. Генетические исследования последних лет выявили полиморфизм генов, играющих роль в патогенезе целиакии. В развитие данного заболевания вовлечены гены, расположенные на 5, 2, 19 и 4-й хромосомах и регулирующие выработку цитокинов (α -фактор некроза опухоли — α -ФНО), интерферон, интерлейкин — ИЛ-15, ИЛ-21), активацию естественных киллеров, Т-клеток и В-лимфоцитов. Мутации в различных регуляторных участках часто выявляются при воспалительных заболева-

Контактная информация:

Парфенов Асфольд Иванович — д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника; 111123 Москва, Шоссе энтузиастов, 86; e-mail: asfold@mail.ru

ниях кишечника, ревматоидном артрите, инсулинзависимом сахарном диабете (СД), что лежит в основе частой ассоциации целиакии с аутоиммунной патологией.

Роль молекул главного комплекса гистосовместимости в патогенезе целиакии обусловлена их участием в процессе представления антигенов клеткам, распознающим антиген, который находится в слизистой оболочке тонкой кишки — СОТК (дендритные клетки, макрофаги, Т-лимфоциты). Они начинают вырабатывать множество биологически активных веществ, включая ИЛ-15, повреждающих кишечный эпителий и попадающих в системную циркуляцию. Кроме того, ИЛ-15 способствует соединению пептидов глиадина с деаминирующим ферментом — тканевой трансглутаминазой (ТТГ). В результате создаются мощные иммуностимулирующие антигенные детерминанты. Эти комплексы становятся перекрестно-реагирующими и деаминируемыми, презентуются Т-клеткам через HLA-DQ2 или HLA-DQ8 на дендритных и эпителиальных клетках. Активированные антиген-представляющие клетки впоследствии активируют Т-лимфоциты (Th1-клетки CD4+) и продуцируют главным образом цитокины типа интерферона- γ и α -ФНО. Эти провоспалительные цитокины вызывают активацию фибробластов и выделение матриксных металлопротеиназ (MMPs 1, 3, 12), которые приводят к деградации и ремоделированию СОТК и атрофии ворсинок.

При целиакии нарушена регуляция врожденного и адаптивного иммунного ответа. В СОТК в ответ на прямое токсическое воздействие глютена происходит преобладание трансформации межэпителиальных Т-лимфоцитов (МЭЛ) в естественные киллеры, изменяется фенотип энтероцитов и активируются дендритные клетки, усиливается продукция ИЛ-15, который повышает распознавание белковых молекул. Развитие адаптивного ответа связано с антигенспецифической активацией Т-лимфоцитов, с провоспалительными цитокинами, повреждающими эпителиоциты СОТК, стимулируются В-лимфоциты к выработке специфических антител: к глиадину (АГА), к ТТГ (АТТГ), к деаминированным пептидам глиадина (АДПП) к структурам СОТК (кальретикулину, эндомизию). Антитела различной специфичности из ткани и локальных иммунных органов попадают в системную циркуляцию и выявляются в сыворотке крови при иммунологических исследованиях.

Согласно современным представлениям целиакию можно считать мультифакторным заболеванием, при котором наряду с генетической предрасположенностью и токсическим действием глютена определенное значение имеют средовые факторы, роль которых в развитии заболевания нуждается в дальнейшем изучении [1, 5].

Классификация. В соответствии с клинической картиной и результатами лабораторных исследований принято выделять следующие формы заболевания.

Типичную (классическую) целиакию, характеризующуюся хронической диареей и симптомами мальабсорбции: истощение, «дефицитные» симптомы вследствие нарушения всасывания минеральных веществ и витаминов.

Атипичную целиакию, при которой гастроинтестинальные симптомы отсутствуют или слабо выражены, в то время как в клинической картине на первое место выходят внекишечные проявления, такие как остеопороз, анемия, бесплодие, неврологические симптомы и др.

В настоящее время разделение целиакии на «типичную» и «атипичную» считается нецелесообразным, так как «атипичные» формы заболевания встречаются значительно чаще «типичных».

Поэтому принято логичным выделять *симптомные, или манифестные (с гастроэнтерологическими симптомами и внекишечными проявлениями) и бессимптомные* формы заболевания.

У пациентов с *бессимптомной (скрытой) формой* целиакии отсутствуют проявления заболевания и диагноз устанавливается в ходе скрининговых обследований.

Вопрос о выделении *потенциальной целиакии* (наличие повышенного уровня специфических антител и характерных генетических маркеров при нормальной структуре СОТК) остается дискуссионным. В отсутствие клинических симптомов предлагается не назначать таким пациентам аглютеновую диету (АГД), но продолжить наблюдение с динамическим контролем за уровнем АТТГ и других антител и проведением повторной биопсии в случае появления симптоматики (степень достоверности рекомендаций 2С) [3, 6, 7].

Рефрактерная целиакия (РЦ) характеризуется отсутствием ответа (клинического, серологического, морфологического) на АГД. РЦ не характерна для детей.

Целесообразно выделять периоды заболевания: *латентный, клинической манифестации (активный), ремиссии и 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 заболевания.

Период неполной ремиссии (начальная ремиссия) наступает, как правило, спустя 3–6 мес после назначения строгой АГД; отмечается уменьшение выраженности основных симптомов, снижение титров специфических антител, при наличии патогистологических признаков атрофической энтеропатии.

Период полной ремиссии (клинико-серологическая, морфологическая ремиссия) возможен не ранее чем через 1–1,5 года от начала следования АГД и характеризуется отсутствием специфических антител и полным восстановлением морфологической структуры СОТК.

При несоблюдении АГД заболевание вновь переходит в *активный период (декомпенсацию).*

По результатам голосования 47 экспертов получено 72,3% положительных ответов (А+), 27,7% (А).

Клиническая картина. В клинической картине (табл. 1) могут доминировать желудочно-кишечные симптомы, такие как диарея, обильный зловонный стул, стеаторея, боли в животе, метеоризм, увеличение живота, рвота, нарушения аппетита, запоры [1, 3, 8]. К неспецифическим симптомам относятся задержка физического развития, потеря массы тела, мышечная гипотония, апатия.

Клинические симптомы целиакии появляются в большинстве случаев постепенно. Отмечается нарушение аппетита, беспричинная рвота, потеря массы тела. Родители обращают внимание на нарушения поведения — появляется раздражительность, негативизм, апатия, нарушается сон, исчезает интерес к окружающему.

Таблица 1. Клинические проявления целиакии

Параметр	Характеристика
Клинические симптомы	Хроническая усталость, слабость, утомляемость, раздражительность
Желудочно-кишечные симптомы	Рецидивирующие боли в животе Вздутие живота Диарея Тошнота Запоры
Изменения кожи и слизистых оболочек	Повышение активности печеночных трансаминаз Герпетиформный дерматит Алопеция Витилиго Атопический дерматит Афтозный стоматит, хейлиты
Изменения костной системы	Боли в костях Остеопороз, остеомалация, повторные переломы Артриты, боли в суставах Множественный кариес, дефект зубной эмали
Гематологические проявления	Рефрактерная к терапии ЖДА или V_{12} -дефицитная анемия кровотечения
Неврологические проявления	Головные боли Нарушения сна Депрессия Мозжечковая атаксия Сенсомоторная аксональная полиневропатия
Нарушения репродуктивной функции	Задержка полового развития бесплодие Привычное невынашивание беременности, спонтанные аборты, мертворождения

Примечание. ЖДА — железодефицитная анемия.

Клиническими проявлениями СНВ у взрослых служат общая слабость, снижение работоспособности, прогрессирующая потеря массы тела от 5 до 30 кг, симптомы гиповитаминоза, нарушения минерального обмена, ЖДА.

Заблевание может начинаться в детстве, на фоне введения прикормов, но нередко может длительно протекать субклинически и проявляться впервые у взрослых или даже в пожилом возрасте. Факторами, провоцирующими появление первых клинических симптомов, могут быть беременность и роды (у женщин), кишечные инфекции, стрессовые ситуации и антибиотикотерапия [3].

Заключение. Больные с диареей и клинико-лабораторными проявлениями синдрома мальабсорбции, такими как снижение массы тела, стеаторея, боли и вздутие в животе, синдром избыточного роста бактерий, должны обследоваться для выявления целиакии (степень достоверности рекомендаций 1А).

По результатам голосования 47 экспертов получено 93,6% положительных ответов (А+), 4,2% (А), 2,1% (А-).

Целиакия в группах риска

Неврологические проявления. Среди неврологических нарушений наиболее часто упоминается глютеновая атаксия (по некоторым данным, отмечается уменьшение количества клеток Пуркинье в мозжечке в сочетании с атрофией и глиозом мозжечка) и сенсомоторная аксональная

полиневропатия. Признаки аксональной полиневропатии отмечаются почти у 40–50% больных целиакией, иногда сопровождаясь изменениями ликвора (появление олигоклональных антител).

Имеются наблюдения, свидетельствующие о связи целиакии с лимфомой центральной нервной системы, миопатией, миастенией, миелопатией, деменцией, синдромом ригидного человека, рассеянным склерозом, а также с эпилепсией (в последнем случае нередко визуализируются внутрикраниальные кальцификаты, а заблевание все же в большей мере присуще детям) и некоторыми психическими расстройствами (аутизм, депрессия, шизофрения) [3].

Высказывается мнение, что АГД помогает 90% больных [1, 3].

Заключение. Больные с мозжечковой атаксией и дистальной симметричной сенсомоторной полиневропатией неясной этиологии должны быть обследованы для исключения целиакии (степень достоверности рекомендаций 2В).

По результатам голосования 47 экспертов получено 89,4% положительных ответов (А+), 4,2% (А), 2,1% (А-), 6,4% (D-).

Гематологические проявления. Анемия является одним из наиболее частых симптомов целиакии и может быть ее единственным клиническим проявлением [1, 3, 8, 9]. У большинства больных отмечается ЖДА, которая обусловлена снижением содержания железа и ферритина в сыворотке крови. Причиной служит нарушение всасывания железа, которое происходит в двенадцатиперстной и проксимальных отделах тонкой кишки, в наибольшей степени повреждаемых при целиакии. У нелеченых больных целиакией возможны осложнения в виде эрозивно-язвенных поражений тощей кишки, которые могут привести к оккультным, а в некоторых случаях, массивным кровотечениям, что также приводит к ЖДА. В исследованиях, проведенных в ЦНИИГ, у 47,5% больных с ЖДА выявлена целиакия [1]. У 16,6% обследованных больных анемия была единственным проявлением целиакии. В некоторых случаях при нормальном уровне гемоглобина наблюдается значительное снижение содержания железа в сыворотке крови. Л.Б. Филатов и В.Г. Берман отметили, что у 23,7% детей анемия служит единственным проявлением болезни. Применение препаратов железа оказывается неэффективным у больных с неустановленным диагнозом целиакии.

Фолиевая кислота является одним из необходимых компонентов для нормального гемопоэза. Всасывание фолиевой кислоты также осуществляется в проксимальных отделах тонкой кишки. У многих больных отмечается дефицит фолатов. Отсутствие фолиевой кислоты приводит к мегалобластной анемии. Витамин V_{12} в двенадцатиперстной кишке связывается с внутренним фактором и в дальнейшем всасывается в дистальном отделе подвздошной кишки. Точная причина дефицита витамина V_{12} при целиакии неизвестна. Предполагают, что V_{12} -дефицитная анемия может развиваться при снижении желудочной секреции или тотальном поражении всей тонкой кишки при тяжелой целиакии. Таким образом, можно считать, что у больных целиакией в большинстве случаев развивается ЖДА. При строгом соблюдении АГД уровень гемоглобина и железа в сыворотке крови приходят к норме.

Заключение. Больные ЖДА неустановленной этиологии должны быть обследованы для выявления целиакии (степень достоверности рекомендаций 2A).

По результатам голосования 47 экспертов получено 95,7% положительных ответов (A+), 2,1% (A-), 2,1% (D-).

Гипертрансаминаземия. Имеются сообщения о повышении активности трансаминаз у отдельных больных целиакией [1]. У большинства больных в результате соблюдения АГД их уровень снижается до нормы. Реже целиакия может быть связана с тяжелыми поражениями печени — первичным билиарным циррозом (3–7%), аутоиммунным гепатитом (3–6%) и первичным склерозирующим холангитом (2–3%).

Заключение. Повышение активности печеночных трансаминаз служит показанием к обследованию для выявления целиакии, если нет других причин, вызывающих повышение активности цитолитических ферментов, связанных с заболеванием печени (степень достоверности рекомендаций 1A).

По результатам голосования 47 экспертов получено 91,5% положительных ответов (A+), 4,2% (A), 4,25% (A-).

Нарушение репродуктивной функции у женщины. Репродуктивные нарушения у больных целиакией проявляются в виде задержки полового развития, нерегулярного менструального цикла, невынашивания беременности, бесплодия, ранней менопаузы. Некоторые исследователи считают, что связывание АТПГ с трофобластом может представлять ключевой механизм в нарушении имплантации эмбриона и развитии плаценты, от которого зависит исход беременности у женщин с целиакией. Дефицит витаминов и микронутриентов, развивающийся вследствие нарушенного всасывания, также может иметь значение в развитии нарушений репродуктивной функции у больных целиакией. Репродуктивные нарушения могут быть последствием эндокринных расстройств, обусловленных селективной мальабсорбцией нутриентов. Накопленные в последние годы данные свидетельствуют, что строгое соблюдение АГД способствуют постепенному восстановлению детородной функции.

Заключение. Женщинам с репродуктивными нарушениями (задержка полового развития, аменорея, бесплодие, невынашивание беременности), особенно при наличии гастроэнтерологических жалоб, в план обследования необходимо включать диагностику целиакии (степень достоверности рекомендаций 2B).

По результатам голосования 47 экспертов получено 97,9% положительных ответов (A+), 2,1% (D+).

Аутоиммунные заболевания. В табл. 2 представлены основные аутоиммунные и генетические заболевания, при которых отмечена связь с целиакией.

СД 1-го типа. По мнению некоторых ученых [1, 3, 10], целиакия существенно чаще встречается у больных СД 1-го типа, чем в общей популяции. Частота развития целиакии варьирует до 3 до 10%. Больным СД 1-го типа с гастроэнтерологическими симптомами при направлении на эндоскопическое исследование необходимо проводить биопсию СОТК для исключения целиакии. Необходимость скрининга больных бессимптомным СД 1-го типа является спорной. Исследователи из Швеции показали повышенный риск развития диабетической ретинопатии у больных целиакией и СД 1-го типа. Пациенты с СД 1-го типа и недиагностированной целиакией имели более вы-

сокую распространенность ретинопатии (58% против 25%) и нефропатии (42% против 4%). В этих случаях больным назначается АГД.

Заключение. Пациенты с СД 1-го типа должны обследоваться для выявления целиакии, особенно при наличии гастроэнтерологических жалоб или лабораторных изменений, позволяющих предположить наличие целиакии (степень достоверности рекомендаций 1A).

По результатам голосования 47 экспертов получено 85% положительных ответов (A+), 10,6% (A), 2,1% (D-) 2,1% (D+).

Болезни щитовидной железы. Связь болезней щитовидной железы с целиакией в среднем выявляется у 10–15% больных. Четкая связь целиакии с аутоиммунным тиреоидитом подтверждена D. Larizza и соавт., которые нашли целиакию у 7,8% детей с аутоиммунным тиреоидитом и гипертиреозом. При целиакии очень часто развивается субклиническая форма гипотиреозидизма. С. Ching и соавт. (2007) обнаружили у 3,4% больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы целиакию, что существенно чаще, чем в контрольных группах (0,6 и 0,25% соответственно). Органные аутоантитела (например, антитела к ткани щитовидной железы) при аутоиммунном тиреоидите, ассоциированном с целиакией, исчезают при соблюдении АГД уже через 3–6 мес. При этом исчезают не только симптомы, но и ограничивается риск развития других аутоиммунных заболеваний.

Заключение. Больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, особенно при наличии гастроэнтерологических жалоб или лабораторных отклонений, позволяющих предположить целиакию, необходимо обследовать для выявления целиакии (степень достоверности рекомендаций 2B).

По результатам голосования 47 экспертов получено 95,7% положительных ответов (A+), 4,2% (A).

Таблица 2. Болезни, ассоциированные с целиакией

Болезни эндокринной системы	СД 1-го типа Аутоиммунные заболевания щитовидной железы Болезнь Аддисона Нарушения репродуктивной функции
Неврологические болезни	Мозжечковая атаксия Невропатия Эпилепсия
Болезни сердечно-сосудистой системы	Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия Аутоиммунный миокардит
Болезни гепатобилиарной системы	Первичный билиарный цирроз Аутоиммунный гепатит Аутоиммунный холангит Синдром Шегрена
Хромосомные аномалии	Синдром Дауна Синдром Шерешевского—Тернера Синдром Вильямса
Другие болезни	Ревматоидный артрит Болезнь Крона Язвенный колит Селективный дефицит IgA

Дерматологические проявления (дерматит Дюринга). Дерматит Дюринга часто отождествляют с кожной целиакией [11]. Такое тождество весьма оправданно, поскольку, как и целиакия, дерматит Дюринга характеризуется четко определенной генетической предрасположенностью: оба заболевания более чем у 90% пациентов имеют ассоциацию с HLA-класса II-антигенами DR3/DQ2; более чем у 70% пациентов имеется гаплотип HLA-A1, B8, DR3. Частота сочетания целиакии и герпетиформного дерматита составляет 7,8% [11].

Заключение. Больные герпетиформным дерматитом должны быть обследованы для выявления целиакии (степень достоверности рекомендаций 2B).

По результатам голосования 47 экспертов получено 91,5% положительных ответов (А+), 8,5% (А-).

Целиакия у родственников первой линии родства

Частота развития целиакии существенно увеличивается у родственников первой линии родства [1, 11]. Самый высокий риск развития заболевания отмечается у однояйцевых близнецов, ниже — у родителей и детей пациентов с целиакией.

В некоторых странах Европы рекомендуется проводить генетическое обследование и динамическое наблюдение родственников первой линии родства, не имеющих гастроэнтерологических симптомов. Отмечено, что при тщательном расспросе удается выявить некоторые неспецифические жалобы, на которые обследуемые не обращали внимания. Однако при диагностике и соблюдении АГД больные отмечали существенное улучшение качества жизни.

Заключение. Родственники первой линии родства больных целиакией должны обследоваться для выявления целиакии, особенно, если они имеют гастроэнтерологические жалобы или лабораторные отклонения, позволяющие предполагать целиакию (степень достоверности рекомендаций 1А).

По результатам голосования 47 экспертов получено 93,6% положительных ответов (А+), 4,2% (А), 2,1% (А-).

Диагностика целиакии

Диагностика заболевания должна быть комплексной и основываться на совокупной оценке клинических данных, результатов серологического и морфологического исследований и наличия в генотипе типичных аллелей.

Серологическая диагностика. Наиболее информативными неинвазивными методами в диагностике целиакии являются исследования специфических серологических маркеров. В сыворотке крови пациентов, употребляющих глютен, выявляются 4 вида специфических антител: АТТГ, антитела к деамидированным пептидам глиадина (АДПГ) [4, 12], антитела к эндомизию (АЭМ) и глиадину (АГА). Наиболее диагностически значимыми являются антитела класса IgA, так как образуются В-лимфоцитами собственной пластинки СОТК. При низком содержании общего IgA диагностическое значение имеют антитела класса IgG.

АТТГ (IgA или IgG) образуются к кальцийзависимому ферменту, катализирующему реакцию деамидирования глиадина, формируются отрицательные эпитопы, образуются иммунные комплексы, активируются Т-лимфоциты и формируется иммуновоспалительный процесс в СОТК.

Когортные исследования с использованием тестирования АТТГ IgA, направленные на диагностику целиакии, позволили определить чувствительность АТТГ IgA для нелеченой целиакии, которая составляет 89–95%, специфичность — ниже 85%. Меньшая специфичность метода связана с выявлением этих антител (класса IgG) при аутоиммунных, генетических и эндокринных заболеваниях. Аутоиммунный ответ за пределами кишечника осуществляется при взаимодействии тканевой трансглутаминазы с деамидированными пептидами глиадина, которые имеются в структурах различных органов и тканей. В результате неоантигены и тканевые аутоантигены распознаются естественными киллерами и Т-лимфоцитами, а также стимулируют В-лимфоциты и провоцируют выработку специфических антител.

АДПГ образуются к эпитопам (фрагментам) глиадина, деамидированного тканевой трансглутаминазой, и могут быть дополнительными специфическими маркерами АТТГ. Высокие титры в тесте указывают на большую вероятность истинноположительного результата. Исследования АДПГ многочисленны, метаанализ показал, что АДПГ не отличаются по чувствительности и специфичности от АТТГ и АЭМ. При сравнении лабораторных характеристик АДПГ в разных возрастных категориях показано, что у детей чувствительность метода АДПГ (IgG) составляет 80–98,6%, АДПГ (IgA) — более 80,7–95,1%, специфичность АДПГ (IgG) 86–96,9%, АДПГ (IgA) — 86,3–93,1%. У взрослых чувствительность АДПГ (IgG) составляет 56–94%, АДПГ (IgA) — 84,3%, а специфичность — АДПГ (IgG) — 90–99,3%, а АДПГ (IgA) — 79,8%.

АЭМ в качестве антигена имеют тканевую трансглутаминазу межклеточного матрикса окружающую гладкие мышечные клетки собственной пластинки СОТК. В тест-системах используется субстрат тканей пищевода зеленых марьшпек или пуповины человека. Метод непрямой иммунофлюоресценции позволяет выявлять специфические антитела в 100% случаев целиакии, но АЭМ реже используются в диагностике, так как применение биологических субстратов в настоящее время резко ограничено. В недавних исследованиях Сервисный центр оценки Национального внешнего качества Британии заявил, что не все тесты для целиакии, включая АТТГ IgA, надежны, и предлагают сохранять руководящие принципы ESPGHAN. У взрослых эта стратегия проводится, однако установлены очень веские доводы для того, чтобы сохранить биопсию как «золотой стандарт» для диагноза целиакии [12].

АГА в настоящее время для диагностики целиакии не используются, так как выявляются не только при целиакии, но и у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и при пищевой аллергии. Однако содержание АГА IgA значительно снижается при соблюдении АГД в течение 4–6 нед, что позволяет их рекомендовать для оценки эффективности лечения.

В связи с тем что все известные в настоящее время сывороточные маркеры имеют недостатки, трудно выделить из них наиболее информативные. Зависимость чувствительности сывороточных маркеров АТТГ от степени поражения СОТК отражена в табл. 3.

Отсутствие или незначительность воспалительных (иммунных) процессов в СОТК, которые могут наблюдаться при латентных формах целиакии, протекающих с незначительным поражением СОТК, снижают выработку

Таблица 3. Зависимость чувствительности АТТГ от степени поражения СOTK

Степень атрофии ворсинок СOTK	Чувствительность сывороточных маркеров, %	
	медиана	95% доверительный интервал
Частичная	42,9	От 27,7 до 59,0
Полная	70,1	От 60,8 до 79,2
Тотальная	90	От 79,5 до 96,2

антител за счет низкой активности АТТГ2, что является причиной ложноотрицательных результатов при обследовании пациента для определения сывороточных маркеров. При этом количество ложноотрицательных результатов может варьировать от 6 до 22%.

Серологические маркеры целиакии у детей. У детей часто возможен дефицит IgA, поэтому в данной ситуации необходимо определение общего IgA. Альтернативный подход при основном тестировании пациентов с низким IgA или селективным дефицитом IgA должен включать и IgA и IgG АТТГ. В обследование детей младше 2 лет для диагностики целиакии должны быть использованы тесты: АТТГ IgA и АДПГ IgA и IgG [10, 13, 14].

Официальный протокол диагностики целиакии у детей, предложенный в 2012 г. Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), включил новые руководящие принципы. У детей в отсутствие симптоматики, у которых уровень антител к тканевой трансглутаминазе IgA превышает в 10 раз верхнюю границу нормы, а также при повышенном титре антител к эндомизию и положительных маркерах HLA-DQ2 или HLA-DQ8, предлагается диагностировать заболевание без проведения биопсии. Данный протокол до настоящего времени проходит клиническое тестирование в ходе крупного многоцентрового исследования в Европе.

Серологические маркеры в группах риска. Для группы риска в отсутствие клинических проявлений экспертами ESPGHAN разработан отдельный протокол диагностики, включающий генетическое исследование с определением маркеров HLA-DQ2/DQ8. Пациенты, имеющие типичные аллели, обследуются для выявления АТТГ с одновременной оценкой уровня общего IgA. При нормальном уровне IgA и в отсутствие антител целиакии нет, но заболевание может проявиться позднее, поэтому серологическое исследование целесообразно повторять каждые 2—3 года. В случае превышения титров АТТГ IgA верхней границы нормы более чем в 3 раза необходимо эндоскопическое и морфологическое исследование биоптатов СOTK, полученных из нисходящей части двенадцатиперстной кишки. В случае умеренного превышения верхней границы нормы титра АТТГ IgA (менее чем в 3 раза) и отрицательных АЭМ пациент подлежит наблюдению и контролю уровня АТТГ IgA каждые 3—6 мес [14].

Для первичного скрининга целиакии в группах риска большинство экспертов предлагают использовать АТТГ IgA в качестве первого шага диагностики целиакии ввиду относительной простоты метода и невысокой стоимости.

Диагностическая ценность «быстрых тестов» для первичного скрининга. Использование нового субстрата — эндогенной ТТГ, полученной при лизисе собственных энте-

роцитов пациента, определяло конкурентное преимущество экспресс-метода, связанное с использованием доступного, удобного и специфичного субстрата, который впервые позволил решить проблему быстрой постановки диагноза и мог бы использоваться как скрининговый тест. Однако проведенные клинические испытания иммунохроматографического экспресс-метода выявили субъективность в оценке результатов, неизбежную при их качественной характеристике, особенно при пограничных или незначительных превышениях уровня ТТГ, а также недостаточную чувствительность теста, приводящую к пропуску положительных результатов. В настоящее время этот тест может использоваться после предварительного обучения персонала для правильной интерпретации полученных результатов. Тест не исключает дополнительного обследования при неопределенном результате и возможность получения ложноположительных результатов, что создает необходимость расширения диагностической панели с целью их исключения.

Селективный дефицит IgA при первичной диагностике. Данное нарушение иммунной системы встречается с частотой 1 на 400—800 человек в общей популяции и у 2—3% пациентов, страдающих целиакией (AGA Institute, 2006). При выявлении селективного дефицита IgA рекомендуется использовать антитела класса IgG. Так, в рекомендациях Американского общества гастроэнтерологов предлагается определять уровень АЭМ IgG и/или АТТГ IgG. В то же время отмечается более низкая чувствительность этих тестов по сравнению с IgA-тестами (AGA Institute, 2006) [9]. Британское общество гастроэнтерологов рекомендует использовать только АТТГ IgG. В своем отчете авторы ссылаются на публикации, в которых чувствительность этих антител в диагностике целиакии не превышала 30% [12]. Американская коллегия гастроэнтерологов, напротив, рассматривает выявление АТТГ IgG как метод, чувствительность которого достигает 75—95%, и рекомендует использовать эти антитела вместе с АДПГ IgG (чувствительность 80—88%) [4]. Вместе с тем эксперты американской коллегии отмечают ограниченную доступность тестов для определения АЭМ IgG, несмотря на удовлетворительную чувствительность метода (75%).

Серонегативная целиакия. Механизмы возникновения ложноположительных и ложноотрицательных иммунологических тестов. Диагноз серонегативной целиакии может быть установлен по результатам тщательного дополнительного обследования. Так, при гипогаммаглобулинемии АТТГ могут не образовываться даже при наличии клинических и морфологических изменений, характерных для целиакии. Серонегативная целиакия встречается у 6—22% больных. В случаях серонегативных тестов АТТГ могут быть не выявлены также АЭМ и АДПГ, но при наличии явных клинических симптомов и подозрении на целиакию рекомендуется выполнять биопсию СOTK и генетический тест на HLA-DQ.

До 2% больных целиакией имеют дефицит IgA (0,2% от общей популяции) и при определении АТТГ IgA и АЭМ IgA можно получить ложноотрицательные результаты. Если известно, что у данного пациента имеется дефицит IgA, нужно определять IgG (АТТГ IgG или АДПГ IgG) или проводить биопсию СOTK, так как определение только АТТГ IgA может дать ложноотрицательный результат [9]. У серонегативных пациентов при наличии симптомов ма-

лаборсорбции (анемия, диарея) и семейной предрасположенности необходимо выполнять биопсию СОТК.

Следует отметить, что АТПГ могут содержаться в ткани тонкой кишки или других тканях у серонегативных пациентов. Отрицательные результаты определения антител в крови могут наблюдаться у лиц с герпетиформным дерматитом, после уменьшения количества глютена в рационе, в течение и после приема иммуносупрессивных препаратов.

Если АТПГ IgA отрицательные при нормальном уровне общего IgA (или АДПГ IgG отрицательные), то целиакия как причина симптомов маловероятна. Ряд состояний могут давать ложноотрицательные результаты определения анти-ТПГ: низкое содержание глютена в рационе, экссудативная энтеропатия с потерей белка, прием иммуносупрессивных препаратов.

Заключение. Ввиду относительной простоты метода и невысокой стоимости в качестве первого шага при проведении скрининговых исследований в группах риска рекомендуется использовать определение АТПГ с целью отбора пациентов для дальнейшего эндоскопического обследования (степень достоверности рекомендаций 1А).

Результаты голосования 47 экспертов: 89,4% (А+), 2,1% (А), 8,5% (А-).

У детей младше 2 лет определение АТПГ IgA должно сочетаться с определением АДПГ IgA и IgG (степень достоверности рекомендаций 1В).

Результаты голосования 47 экспертов: 89,4% (А+), 2,1% (А), 8,5% (А-).

Ввиду недостаточной специфичности метода, а также низкой прогностической ценности положительных и отрицательных результатов определение уровня антиглиадиновых антител в настоящее время не рекомендуется в комплексе диагностических мероприятий при подозрении на целиакию (степень достоверности рекомендаций 1А).

При выявлении селективного дефицита IgA рекомендуется определение АТПГ IgG в сочетании с АДПГ IgG (степень достоверности рекомендаций 1В).

Экспресс-тесты могут быть использованы для первичной диагностики целиакии в случае недоступности остальных серологических методов и обязательно подтверждены гистологическим исследованием (степень достоверности рекомендаций 1В).

Обязательным требованием является проведение серологической диагностики до назначения АГД 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 (степень достоверности рекомендаций 1А).

При сильном подозрении на целиакию должна быть выполнена биопсия СОТК даже при отрицательных серологических тестах (степень достоверности рекомендаций 1В).

Эндоскопическая диагностика. Стандартная эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) является оптимальным методом эндоскопии. Для выполнения качественного морфологического исследования в ходе ЭГДС необходимо произвести забор не менее 5 биоптатов СОТК: 1 — из луковицы, 2 из средней, 2 из дистальной части двенадцатиперстной кишки.

Эндоскопические признаки целиакии весьма неспецифичны. Предположить целиакию при эндоскопическом исследовании можно на основании таких макроскопических признаков, как уплощение или исчезновение циркулярных складок СОТК, появление поперечной исчерченности складок, ячеистого рисунка или микронодулярной структуры СОТК. Однако макроскопическая картина 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 — конфокальной эндоскопии.

В соответствии с официальным протоколом диагностики целиакии у детей, предложенным в 2012 г. Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициолов (ESPGHAN), у пациентов с симптомами и уровнем АТПГ IgA, превышающем в 10 раз верхнюю границу нормы, при повышенном титре АЭМ и положительных HLA DQ2 DQ8 маркерах, диагностировать заболевание возможно без проведения биопсии [6, 9].

Глубокая энтероскопия или видеокапсульная эндоскопия проводятся только с целью дифференциальной диагностики целиакии с другими заболеваниями, характеризующимися сходной клинической симптоматикой в отсутствие эндоскопических и гистологических изменений в двенадцатиперстной кишке (например, при подозрении на болезнь Крона тонкой кишки, локальную лимфангиэктазию, опухоль и т.д.)

Заключение. Взятие не менее 5 биоптатов, в том числе из луковицы двенадцатиперстной кишки, повышает точность морфологической диагностики целиакии (степень достоверности рекомендаций 1А).

Морфологическая диагностика. Комплекс морфологических изменений СОТК, свойственных целиакии, включает увеличение количества МЭЛ, различную степень атрофии ворсинок и гиперплазию крипт.

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

В 1999 г. G. Oberhuber предложил модификацию классификации Marsh, указав на необходимость определения количества МЭЛ в пересчете на 100 эпителиальных клеток, а также выделения 3 степеней атрофических изменений. Последние рекомендации и накопленный опыт свидетельствует о необходимости использовать критерии, приведенные в современных руководствах, исходя из границ нормы МЭЛ 1:25.

Гистологическая классификация целиакии. Выявление при микроскопическом исследовании типов повреждения 2, 3А—С является достаточным основанием для диагностики целиакии у серопозитивных пациентов даже в отсутствие у них клинических проявлений заболевания.

При первичной диагностике уменьшение высоты ворсин, углубление крипт и увеличение содержания МЭЛ представляют собой равные по значимости критерии. В условиях соблюдения АГД соотношение ворсина/крипт

та характеризуется более выраженной положительной динамикой, тогда как количество МЭЛ долго остается повышенным. Точный учет количества МЭЛ с выведением среднего значения повышает эффективность диагностики, тогда как точные измерения глубины крипт и высоты ворсин не имеют клинической значимости (достаточно указать примерное соотношение размеров этих структур). Выявление при световой микроскопии только повышенного количества МЭЛ (тип 1 по Marsh—Oberhuber) не может служить основанием для диагностики целиакии. Это связано с тем, что увеличение количества МЭЛ может отмечаться при пищевой аллергии, вирусных кишечных инфекциях, лямблиозе, аутоиммунных заболеваниях, воспалительных заболеваниях кишечника и др. [5].

Отличительной особенностью лимфоцитоза при целиакии является то, что большинство клеток несут на своей поверхности специфический Т-клеточный рецептор (TCR γ/δ). Эта особенность используется при проведении иммуногистохимического исследования, позволяющего определить преобладающий тип лимфоцитов в СОТК. Кроме того, атрофия ворсин также может наблюдаться при целом ряде заболеваний: пищевой аллергии (к белкам мяса, молока, яиц, рыбы, риса, сои), аутоиммунной энтеропатии, коллагеновой спру, общем вариабельном иммунодефиците, гипогаммаглобулинемической спру, ишемической энтеропатии, лучевой терапии, энтеропатии, ассоциированной с Т-клеточной лимфомой, и синдроме Золлингера—Эллисона.

Заключение. Для постановки диагноза целиакии положительные результаты серологического исследования должны подкрепляться результатами гистологического исследования биоптатов СОТК с подсчетом количества МЭЛ (25 на 100) (степень достоверности рекомендаций IA).

Выявление при микроскопическом исследовании типов повреждения 2, 3А—С служит достаточным основанием для диагностики целиакии у серопозитивных пациентов даже в отсутствие у них клинических проявлений заболевания.

Изменения гистологической структуры СОТК, соответствующие типу 1 по Marsh—Oberhuber, не могут служить основанием для установления диагноза целиакии без проведения иммуногистохимического анализа и должны оцениваться только в совокупности с серологическими, генетическими и клиническими данными (степень достоверности рекомендаций IA).

Морфологическое исследование должно проводиться на фоне употребления обычного количества продуктов, содержащих глютен. Исключение глютена из рациона может привести к быстрому восстановлению нормальной структуры СОТК, что сделает морфологическое подтверждение целиакии затруднительным, а иногда и невозможным (степень достоверности рекомендаций IA).

Генетическая диагностика. Генетическое исследование предполагает определение наличия у пациента характерных аллелей HLA-DQ2/DQ8. Гетеродимер HLA-DQ2 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 [6, 9, 4, 12].

Распространенность DQ2 в популяции колеблется от 0 до 40%, DQ8 — от 0 до 20%, в то время как распространенность целиакии колеблется в пределах 1%. В отчете

Европейской ассоциации гастроэнтерологов отмечается, что сочетание генотипов HLA-DQ2 и HLA-DQ8 повышает риск развития целиакии до 94,6—99,8% [12]. Частота выявления целиакии существенно увеличивается у родственников первой линии родства с этими больными.

При обследовании взрослых пациентов с клиническими проявлениями целиакии не выявлено ни одного случая заболевания среди лиц, не имеющих HLA-DQ2 и HLA-DQ8. Особенно важно генетическое типирование генов *HLA* в случаях выявления заболевания у лиц, принадлежащих к группам риска или имеющих признаки атипичной формы целиакии.

В исследованиях Американской коллегии гастроэнтерологов гетеродимеры DQ2 (95%) и DQ8 (5%) выявлены практически у всех пациентов с целиакией, что позволило сделать вывод о малой вероятности ее развития у людей без аллелей, кодирующих данные гетеродимеры. Несмотря на это, типирование *HLA* является дополнительным методом диагностики и не должно использоваться регулярно при начальном обследовании. Для подтверждения или опровержения диагноза необходимы выполнение биопсии и исследования крови на антитела. Типирование генов *HLA* предлагается использовать в дополнение к гистологическому исследованию для исключения или подтверждения диагноза целиакии у пациентов с отрицательными серологическими тестами или с сомнительными результатами гистологического исследования. Помимо этого, генетическое типирование следует выполнять при рефрактерной форме целиакии.

Заключение. Отрицательные результаты генетического типирования позволяют 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 (степень достоверности рекомендаций IA).

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 АГД (степень достоверности рекомендаций IA).

Провокационный тест (нагрузка глютеном). Современные протоколы диагностики целиакии не включают проведение повторных морфологических исследований, а также выполнение нагрузки глютеном. Российские Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией (2015 г.) рекомендуют выполнять нагрузочную пробу в случае, если АГД использовалась в отсутствие серологического и морфологического подтверждения, или результаты первичного обследования позволяют усомниться в правильности диагноза. В таких случаях выполнение нагрузки глютеном предлагается в качестве единственного способа верифицировать диагноз. *Перед проведением нагрузки рекомендуется провести генетическое исследование, которое в случае получения отрицательных результатов позволит избежать проведения провокации.*

При проведении провокационного теста рекомендуется выполнить два эндоскопических исследования с забором биопсий: первое — на фоне АГД, второе — при появлении клинических симптомов заболевания на фоне

употребления в пищу глютенсодержащих продуктов или через 6 мес в отсутствие признаков рецидива заболевания.

Ежедневная доза глютена при проведении провокации должна быть не менее 10 г, что соответствует 150 г муки или 200 г пшеничного хлеба. Рекомендовано давать пациенту ежедневно 1 порцию (примерно 250 г) манной каши или вермишели.

Если биопсия, проведенная через 6 мес употребления глютена, не выявляет изменений, морфологическое исследование необходимо повторить спустя 2 года от начала нагрузки глютеном. Если структурные изменения СОТК и к этому времени отсутствуют, рекомендовано динамическое наблюдение за пациентами с проведением эндоскопического исследования при появлении симптомов или повышении уровня антител в сыворотке крови.

Рефрактерная целиакия

Рефрактерная целиакия (РЦ) диагностируется на основании сохранения или повторного появления клинических симптомов целиакии при строгом соблюдении АГД в течение 6–12 мес, в отсутствие других причин возникновения клинических симптомов в том числе онкологического заболевания [1, 3].

В первую очередь необходимо убедиться в точном соблюдении АГД. Необходимо исключить другие причины манифестации симптомов, такие как не строгое соблюдение АГД, синдром избыточного роста бактерий, микроскопический колит и т.д.

Клинические проявления. Характеризуются сохранением или появлением клинических симптомов целиакии. Как правило, это диарея и тяжелый синдром нарушенного всасывания (СНВ). Среди клинических симптомов наиболее часто встречаются диарея, боль в животе, снижение массы тела, повышенная утомляемость, слабость.

Лабораторные показатели. Включают низкий уровень гемоглобина, общего белка и альбумина, а также повышенные уровни печеночных ферментов. Отрицательные прогностические факторы: альбумин $\leq 3,2$ г/дл, гемоглобин ≤ 11 г/дл, возраст ≥ 65 лет, тотальная атрофия ворсин, МЭЛ с измененным иммунофенотипом.

Несмотря на тщательное соблюдение АГД, 19–30% пациентов с РЦ имеют положительные специфические серологические пробы (АЭМ, АТТГ).

Методы визуализирующей диагностики. При стандартной и видеокапсульной эндоскопии часто обнаруживаются макроскопические признаки атрофии ворсинок («мозаичность» слизистой оболочки, зазубренность складок) или язвы. Язвенный еунит или язвы >1 см чаще встречаются у пациентов с РЦ II типа.

Для диагностики язвенных еунитов и их дифференциальной диагностики с Т-клеточной лимфомой может применяться глубокая энтероскопия или компьютерная томография (КТ) брюшной полости с энтерографией.

Малый объем селезенки (<122 см³), непроходимость кишечника, утолщение стенки кишки и увеличение лимфатических узлов чаще обнаруживаются при КТ брюшной полости у больных РЦ II типа или Т-клеточной лимфоме, ассоциированной с целиакией. Однако более чувствительным и специфичным, чем традиционная КТ, методом исследования является позитронно-эмиссионная томография.

Дифференциально-диагностические критерии РЦ I и II типа. Обнаружение аномального фенотипа МЭЛ служит

основой для деления РЦ на 2 типа, а также может иметь прогностическое значение. При РЦ I типа инфильтрация лимфоцитами СОТК подобна таковой при нелеченой целиакии. При РЦ II типа CD3-положительные МЭЛ демонстрируют аномальный иммунофенотип лимфоцитов с потерей экспрессии маркеров дифференциации нормальной клеточной поверхности таких, как CD8. CD3/CD8 и aberrantный Т-клеточный рецептор обнаруживаются с помощью иммуногистохимического исследования на фиксированных срезах или в свежемороженых срезах ткани посредством проточной цитометрии. Определение CD3/CD8 методом иммуногистохимии важно для первичной оценки потенциального развития РЦ. Кроме того, анализ рецепторов Т-клеток может выявить олигоклональную экспансию Т-клеток в пределах СОТК.

Основные дифференциально-диагностические критерии РЦ I и II типа представлены в табл. 4.

Медикаментозная терапия. Необходимо продолжать строгое соблюдение АГД. Полное парентеральное питание необходимо 28–60% пациентов с РЦ из-за потери массы тела и тяжелого СНВ [8].

Преднизолон (0,5–1 мг/кг/сут), будесонид (9 мг/сут) или сочетание преднизолона и азатиоприна (2 мг/кг/сут) являются клинически эффективными для индукции ремиссии и клинического восстановления СОТК у РЦ I типа. Однако у большинства пациентов развивается гормональная зависимость.

Клинический ответ на ГКС наблюдается почти у 75% пациентов с РЦ. При типе II, однако, СОТК не восстанавливается и не происходит предотвращения прогрессирования в Т-клеточную лимфому. Клиническое и гистологическое улучшение наблюдалось у 61% пациентов с РЦ после лечения циклоспорином (5 мг/кг/сут) [8].

Применение препаратов биологической терапии. Может применяться биологическая терапия инфликсимабом (5 мг/кг/сут) и алемтузумабом (анти-CD52-моноклональное антитело) (30 мг 2 раза в неделю в течение 12 нед). Алемтузумаб или сочетание его с пентостатином (4 мг/м²

Таблица 4. Дифференциально-диагностические критерии РЦ I и II типа

Диагностические критерии	Тип I	Тип II
Аномальный иммунофенотип МЭЛ с потерей нормальных поверхностных маркеров CD3, CD8, и Т-клеточного рецептора: более 50%, определенный с помощью иммуногистохимии или более 20–25%, выявленный при проточной цитометрии	Нет	Да
5-Летняя выживаемость, %	80–96	44–58
Осложнения	Нет	Язвенный энтерит
Вероятность развития лимфомы (особенно Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с целиакией)	Редко	Часто (через 5 лет у 60–80%)
Клинический или гистологический ответ на ГКС, иммунодепрессанты или биологические препараты	Да	Не всегда

Примечание. ГКС — глюкокортикостероиды.

каждые 2 нед в течение 24 нед) и будесонидом вызывает клиническое и гистологическое улучшение, но не исчезновение клональных МЭЛ. Кроме того, проблемой применения алемтузумаба является развитие лимфомы у отдельных больных.

Таким образом, при РЦ I типа эффективными средствами являются ГКС в комбинации с цитостатиками и парентеральным питанием, при РЦ II типа нет достаточно эффективного способа лечения [1, 8].

Заключение. Каждый пациент с подозрением на РЦ должен быть тщательно обследован для исключения других причин манифестации симптомов (степень достоверности рекомендаций IA).

На первом этапе диагностики РЦ необходимо определить серологические маркеры и проанализировать тщательность соблюдения АГД (степень достоверности рекомендаций IA).

Для дальнейшего ведения пациентов и оценки прогноза важно провести дифференциальную диагностику между РЦ I и II типа (степень достоверности рекомендаций IB).

Применение медикаментозного лечения является необходимым условием лечения больных РЦ в дополнение к АГД (степень достоверности рекомендаций IB).

Пациенты с РЦ должны находиться под тщательным диспансерным наблюдением и получать необходимую нутритивную поддержку, включая парентеральное питание (степень достоверности рекомендаций IA).

Диета и медикаментозное лечение

Диета. Основным методом лечения целиакии и профилактики ее осложнений является строгая пожизненная АГД.

Соблюдение диеты предполагает полное исключение из рациона продуктов, содержащих глютен или его следы. Принципиально важным является отказ от употребления не только 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.

Нетоксичными злаками при целиакии являются рис, гречиха, кукуруза, пшено, амарант, киноа, монтина, чумиза, саго, сорго, тэфф. Безопасными являются мука и крахмалы, приготовленные из корнеплодов: картофеля, маниоки, тапиоки, батата, бобовых: бобов, фасоли, гороха, сои, различных орехов.

Для питания больных целиакией рекомендуются специализированные безглютеновые продукты — заменители хлебобулочных, макаронных и кондитерских изделий. Рекомендуемые приемлемые уровни глютена составляют <20 ppm (20 мг/кг готового продукта).

Большинство исследователей считают, что авенины овса не токсичны, однако овсяная крупа часто контаминирована примесями других злаков, особенно пшеницы, в связи с этим в России не рекомендуется употребление овса при целиакии.

Необходимо учитывать наличие вторичных нарушений органов, которые могут обусловить необходимость специализированного питания.

Для активного периода целиакии в раннем детском возрасте характерны выраженные диспепсические яв-

ления и нарушения питания, вплоть до кахексии. Проведение диетотерапии у таких больных осложняет также частое развитие множественной пищевой непереносимости. Наиболее часто это вторичная лактазная недостаточность (75%), сенсibilизация к белкам коровьего молока (72%), нередко сенсibilизация к другим пищевым протеинам: рису, банану, белкам куриного яйца и пр.

Лекарственные препараты также могут содержать глютен, в том числе таблетки, покрытые оболочкой [1, 7, 8, 10, 15].

Медикаментозная терапия. Данная терапия играет вспомогательную роль, но в ряде случаев может быть жизненно необходимой. В основном она направлена на коррекцию метаболических нарушений, развившихся на фоне СНВ.

Коррекция переваривания проводится с помощью препаратов высокоактивных микрокапсулированных панкреатических ферментов. Больным целиакией ферментные препараты необходимо назначать длительными повторными курсами и обязательно в периоды обострения диареи.

При обострении диареи назначают адсорбенты, нейтрализующие органические кислоты, вяжущие и обволакивающие препараты: белая глина, карбонат кальция, дерматол, смекта до еды в виде болтушки. Применение лоперамида противопоказано.

С целью восстановления эубиоза кишечника рекомендуются последовательные курсы антибактериальных препаратов и пробиотиков.

Коррекция нарушений белкового обмена. При тяжелой белковой недостаточности с целью восстановления коллоидно-осмотического давления и ликвидации гемодинамических нарушений применяют препараты цельного белка — плазму, альбумин. При снижении уровня белка и фракции альбуминов проводится внутривенное переливание смесей чистых аминокислот. Широко используются препараты для энтерального питания. С целью лучшего усвоения белка применяются анаболические гормоны [7, 8].

Коррекция водно-электролитных нарушений. Лечение должно быть дифференцированным в зависимости от степени тяжести клинических и лабораторных признаков водно-электролитных расстройств, состояния кислотно-основного баланса. При нарушениях обмена кальция назначают препараты кальция и витамина D.

Для лечения гиповитаминозов назначают комплекс витаминов группы В, витамин С, никотиновую кислоту и витамины из группы жирорастворимых витаминов — А, D, К и Е.

При выраженной ЖДА применяют препараты железа парентерально. В дальнейшем рекомендуются препараты железа пролонгированного действия — внутрь до полной нормализации гемоглобина и содержания ферритина сыворотки крови.

Применение ГКС при целиакии показано в случае тяжелого течения заболевания с выраженной белково-энергетической недостаточностью и в качестве заместительной терапии для коррекции надпочечниковой недостаточности.

Заключение. Строгая АГД рекомендуется как при симптомной (степень достоверности рекомендаций IA), так и бессимптомной целиакии (степень достоверности рекомендаций 2C).

Овес не рекомендуется включать в диету больным целиакией (степень достоверности рекомендаций 2С).

В случае тяжелого течения заболевания с выраженной белково-энергетической недостаточностью и в качестве заместительной терапии рекомендовано назначение ГКС (степень достоверности рекомендаций 1В).

Больные с впервые установленным диагнозом целиакии должны быть обследованы и получать симптоматическое лечение, направленное на устранение дефицита микронутриентов (железа, кальция, фолиевой кислоты, витамина D и витамина B₁₂) (степень достоверности рекомендаций 2С).

Профилактика

Первичная профилактика не разработана. Существовавшие до последнего времени представления, что продолжительное грудное вскармливание, введение глютеносодержащего прикорма в малых дозах на фоне грудного вскармливания в возрасте «окна толерантности» (4–6 мес) или отсроченное введение глютена снижают частоту возникновения целиакии, опровергнуто в ходе ряда многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в частности проекта Prevent CD (степень достоверности рекомендаций 2А).

Критерии динамического наблюдения

Диспансерное наблюдение при установленном диагнозе целиакии

Срок наблюдения: пожизненно.

Ведение больного ребенка осуществляет детский гастроэнтеролог и сертифицированный диетолог.

Кратность наблюдения: после установки диагноза в течение первых 2 лет — 1 раз в 6 мес, с 3-го года наблюдения при условии установления стойкой ремиссии и регулярных достаточных массоростовых прибавок — 1 раз в год.

Обследование в ходе диспансерного наблюдения: опрос, осмотр, измерение роста и массы тела, копрограмма, клиническое исследование крови, биохимическое исследование крови (общий белок, печеночные пробы, глюкоза, кальций, фосфор, железо, холестерин, триглицериды); УЗИ органов брюшной полости и щитовидной железы, у девочек старше 12 лет — УЗИ органов малого таза, денситометрия поясничного отдела позвоночника; серологическое обследование [7, 14, 15].

Наблюдение за взрослыми больными с целиакией осуществляет гастроэнтеролог. Кратность наблюдения: 1 раз в 6 мес в первый год наблюдения. В последующем 1 раз в год. При диспансерном осмотре необходимо проводить анализ тщательности соблюдения АГД, осмотр, клиническое исследование крови, биохимическое исследование крови (общий белок и фракции, печеночные пробы, глюкоза, кальций, калий, железо, холестерин); УЗИ органов брюшной полости и щитовидной железы, органов малого таза, колоноскопию и рентгенологическое исследование тонкой кишки (особенно у лиц с сохраняющимися симптомами заболевания), денситометрию поясничного отдела позвоночника; серологическое обследование.

Серологическая диагностика в динамическом наблюдении проводится как метод контроля за соблюдением АГД. Мониторятся следующие серологические показатели: АТТГ IgA или, при дефиците IgA, АДПГ IgG и АТТГ IgG. Мониторятся также все измененные кли-

нические, лабораторные и инструментальные показатели, обнаруженные при первичном обследовании больного.

Частота контрольных исследований на 1-м году наблюдения и в последующем не регламентируется, но должна быть не реже одного раза в год [1, 8].

Повторные эндоскопические и гистологические исследования. Повторное эндоскопическое исследование с морфологическим исследованием биопсийного материала СОТК рекомендуется проводить в случае недостаточного клинического ответа или возврата симптомов болезни, несмотря на утверждения больного о соблюдении АГД, спустя 6–12 мес. Считается, что полугодовые исследования неоптимальны (главным образом из экономических соображений), чаще рекомендуются ежегодные осмотры с биопсией [1]. У взрослых пациентов повторные биопсии необходимы для снижения риска развития лимфомы. Вместе с тем, если на фоне АГД симптомов нет, то от ежегодной биопсии можно воздержаться.

Повторная биопсия для оценки восстановления СОТК на фоне лечения и положительного клинического ответа на терапию (нет клинических проявлений на фоне АГД) считается оптимальной по простоте 2 лет, однако четко сроки проведения не регламентируются и варьируют от 2 до 5 лет.

Если уровни антител не снижаются в пределах 12 мес, следует убедиться в тщательности соблюдения АГД. В частности, надо исключить возможность неосознанного ее нарушения за счет употребления продуктов, которые могут содержать глютен. В этом случае надо убедить больного в необходимости повторной биопсии спустя несколько месяцев после коррекции АГД.

Противорецидивное лечение. Пожизненная строгая АГД является залогом нормализации строения и функций тонкой кишки, устранения обменных нарушений. Дополнительное медикаментозное лечение проводится по индивидуальным показаниям.

Профилактические прививки у детей выполняются в период ремиссии. Подчеркивается необходимость противопневмококковой вакцинации в связи с повышенным риском развития пневмококковых инфекций (степень достоверности рекомендаций 2С).

Заключение. Контрольное серологическое обследование в 1-й год наблюдения за больным рекомендуется проводить через 6 мес соблюдения АГД, в дальнейшем с периодичностью 1 раз в год (степень достоверности рекомендаций 1В).

Повторное эндоскопическое исследование с биопсией СОТК рекомендуется проводить у больных с сохраняющимися клиническими симптомами 1 раз в год (степень достоверности рекомендаций 1С).

В отсутствие клинических симптомов от проведения ежегодной ЭГДС с биопсией можно воздержаться (степень достоверности рекомендаций 1С).

Повторную биопсию СОТК на фоне лечения рекомендуется проводить в сроки от 2 до 5 лет (степень достоверности рекомендаций 1В).

Исходы и прогноз

Поздняя диагностика значительно увеличивает риск развития онкологических заболеваний (особенно Т-клеточной лимфомы тонкой кишки), бесплодия, остеопороза, неврологических нарушений.

При строгом пожизненном соблюдении АГД прогноз благоприятный.

При строгом соблюдении АГД более 5 лет риск развития онкологических заболеваний приближается к популяционному. Риск возникновения аутоиммунных заболеваний (особенно аутоиммунного тиреоидита и СД 1-го типа) и остеопороза остается повышенным, что необходимо учитывать при диспансерном наблюдении.

Эффект от проводимой диетотерапии зависит от тщательности ее соблюдения, поэтому крайне важно

правильно информировать пациентов о категории безглютеновых продуктов. Важна социальная адаптация больных детей в садах, школах, в местах общественного питания. Только совместная работа врача, диетолога и общества больных целиакией позволяет получить хорошие результаты лечения и улучшить качество жизни больных.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов А.И. *Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии*. М.: Анахарсис, 2007.
2. Кондратьева Е.И., Щербakov П.Л., Бельмер С.В. и др. О регистре больных целиакией. *Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии*. 2007;20:67-68.
3. Парфенов А.И. *Энтерология: Руководство для врачей*. 2-е изд. М.: МИА, 2009.
4. Alberto Rubio-Tapia, Ivor D Hill, Ciarán P Kelly, Audrey H Calderwood, Joseph A Murray. American college of gastroenterology clinical guideline: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656-677.
5. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. Rubio-Tapia A1, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656-676.
6. Klapp G, Masip E, Bolonio M, Donat E, Polo B, Ramos D, Ribes-Koninckx C. Coeliac Disease: The New Proposed ESPGHAN Diagnostic Criteria Do Work Well in A Selected Population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Oct 29.
7. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией, 2015.
8. Крумс Л.М., Сабельникова Е.А. *Хронические болезни тонкой кишки (клиника, диагностика, лечение)*. М.; 2014.
9. AGA Institute. AGA Institute medical position statement on the diagnosis and management of celiac disease *Gastroenterology*. 2006;131(6):1977-1980.
10. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., Андрюхина Е.Н., Дмитриева Ю.А. Дзэбисова Ф.С. Целиакия у детей: ре-
шенные и нерешенные вопросы этиопатогенеза. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(4):30-35
11. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. Jonas F Ludvigsson, Daniel A Leffler,* Julio Bai, Federico Biagi, Alessio Fasano, Peter HR Green, Marios Hadjivassiliou, MD, Katri Kaukinen, Ciaran Kelly, Jonathan N Leonard, Knut E Lundin, Joseph A Murray, David S Sanders, Marjorie M Walker, Fabiana Zingone, and Carolina Ciacci. *Gut*. 2013;62(1):43-52.
12. Jonas F Ludvigsson, Julio C Bai, Federico Biagi, Timothy R Card, Carolina Ciacci, Paul J Ciclitira, Peter H R Green, Marios Hadjivassiliou, Anne Holdoway, David A van Heel, Katri Kaukinen, Daniel A Leffler, Jonathan N Leonard, Knut E A Lundin, Norma McGough, Mike Davidson, Joseph A Murray, Gillian L Swift, Marjorie M Walker, Fabiana Zingone, David S Sanders. Authors of the BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63:1210-1228.
13. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., Андрюхина Е.Н., Дмитриева Ю.А. Клинические варианты целиакии в практике педиатра. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2011; 3(6):52-58.
13. Бельмер С.В., Мухина Ю.Г., Гасилова Т.В. и соавт. Проект рабочего протокола диагностики и лечения целиакии у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2004;1:92-99.
15. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., Андрюхина Е.Н., Дмитриева Ю.А. Целиакия у детей: современные подходы к лечению. *Медицинский совет*. 2011;9-10:39-44.

Поступила 02.11.2016