

Департамент здравоохранения г. Москвы  
 Московский клинический научно-практический центр  
 Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии

# Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых\*

Принят на 42-й Научной сессии ЦНИИГ (2–3 марта 2016 г.)

## Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults

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

**Состав рабочей группы:** д.м.н., проф. А.И.Парфенов, д.м.н., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф. И.Г.Маев, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф. А.А.Баранов, д.м.н., проф. И.Г.Бакулин, д.м.н. Е.А.Сабельникова, д.м.н. Л.М.Крумс, д.м.н., проф. С.В.Бельмер, д.м.н., проф. Т.Э.Боровик, д.м.н., проф. И.Н.Захарова, к.м.н. Ю.А.Дмитриева, к.м.н. Е.А.Рославцева, д.м.н., проф. Е.А.Корниенко, д.м.н., проф. А.И.Хавкин, д.м.н., проф. А.С.Потапов, д.м.н., проф. М.О.Ревнова, д.м.н., проф. Ю.Г.Мухина, д.м.н., проф. П.Л.Щербаков, д.м.н., проф. Е.Д.Федоров, д.м.н., проф. Е.А.Белоусова, д.м.н., проф. И.Л.Халиф, д.м.н., проф. С.Г.Хомерики, д.м.н. Д.Л.Ротин, к.м.н. Н.Н.Воробьева, д.м.н., проф. А.В.Пивник, д.м.н. Р.Б.Гудкова, к.м.н. С.В.Быкова, д.м.н., проф. В.В.Чернин, д.м.н., проф. Н.В.Вохмянина, к.м.н. Т.В.Пухликова, к.м.н. Д.А.Дегтярев, д.м.н., проф. И.В.Дамулин, д.м.н., проф. А.М.Мкртумян, д.м.н., проф. Г.С.Джулай, д.м.н., проф. Н.К.Тетрашвили, д.м.н., проф. А.Ю.Барановский, д.м.н., проф. Л.И.Назаренко, к.м.н. А.Г.Харитонов, д.м.н., проф. И.Д.Лоранская, д.м.н., проф. Э.П.Яковенко, д.м.н., проф. Р.Г.Сайфутдинов, д.м.н., проф. М.А.Ливзан, Д.А.Абрамов, д.м.н., проф. М.Ф.Осипенко, д.м.н., проф. Л.В.Орешко, д.м.н., проф. Е.И.Ткаченко, к.м.н. С.И.Ситкин, к.м.н. Л.И.Ефремов, к.м.н. В.А.Курьянинова, к.м.н. Л.Я.Климов

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов.

### Список сокращений

ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) – Европейское общество педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания  
 GPPs (Good Practice Points) – индикаторы доброкачественной практики  
 HLA (Human Leucocyte Antigens) – группа антигенов гистосовместимости, главный комплекс гистосовместимости у людей  
 IgA – иммуноглобулины класса А  
 IgG – иммуноглобулины класса G  
 АГА – антитела к глиадину  
 АГД – аглютенная диета  
 Анти-ЕМА – антитела к эндомиозию  
 Анти-ДПП – антитела к деамидированным пептидам глиадина

Анти-тТГ – антитела к тканевой трансглутаминазе  
 ЖДА – железодефицитная анемия  
 ИЛ – интерлейкин  
 КТ – компьютерная томография  
 МЭЛ – межэпителиальные (интраэпителиальные) лимфоциты  
 РКИ – рандомизированное контролируемое исследование  
 РЦ – рефрактерная целиакия  
 СД 1 – сахарный диабет 1-го типа  
 СО – слизистая оболочка  
 СОТК – слизистая оболочка тонкой кишки  
 тТГ – тканевая трансглутаминаза  
 УЗИ – ультразвуковое исследование  
 ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

### Методология

Поиск доказательств основных положений консенсуса проводился в электронных базах данных.

При составлении рекомендаций основным источником являлись публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска – 10 лет.

Для оценки качества и силы доказательств использовались следующие методы:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Для анализа доказательств использовались методы:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- 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, в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулировки рекомендаций: консенсус экспертов.

GPPs. Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

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

Метод валидации рекомендаций: внешняя и внутренняя экспертная оценка.

### Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которых прежде всего попросили прокомментировать, на

\*Публикуется с сокращениями. С полной версией, включающей литературные источники, вы можете ознакомиться на сайте журнала «Consilium Medicum» [www.con-med.ru](http://www.con-med.ru).

сколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций как инструмента повседневной практики. Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). По каждому пункту проводилось обсуждение и голосование. Голосование проведено по дельфийской системе.

При первом обсуждении эксперты выразили свое отношение к выносимым на рассмотрение положениям по двухбалльной шкале (согласен/не согласен) с целью более быстрого определения тех сфер, по которым отмечается разногласие/единодушие мнений экспертов. Результаты обсуждения оценены организационным комитетом, и внесены поправки.

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 (т.е. 67% и более) соглашение считалось достигнутым. В итоговой статье приведены результаты итогового голосования по каждому из положений (указан процент проголосовавших по каждому из пунктов шкалы Лайкерта).

Результаты работы представлены на консенсус-конференции в рамках 42-й сессии ЦНИИГ в марте 2016 г.

Все эксперты являются соавторами публикации консенсуса.

**Консультация и экспертная оценка.** Независимые эксперты рецензировали проект рекомендаций, проанализировали доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

**Рабочая группа.** После окончательной редакции и контроля качества полученных результатов члены рабочей группы пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

**Основные рекомендации.** Сила рекомендаций (1–2) на основании соответствующих уровней доказательств (A–C) и GPPs (табл. 1) приводятся при изложении текста рекомендаций.

## Введение

Первое упоминание о целиакии относится ко II в. н.э., когда греческий врач Aretaeus описал случаи хронической диареи с метеоризмом, характеризующиеся затяжным течением, и назвал данное состояние *morbis coeliacus*. В дальнейшем болезнь активно изучалась Samuel Gee, Cristian Herter, они связали симптомы «хронического несварения» с характером питания и осуществили первые попытки диетотерапии. Впоследствии W.Dicke определил повреждающий фактор в со-

Таблица 1. Схема для оценки уровня рекомендаций

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
<b>1A – сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества</b>	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами либо наоборот	Непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ, или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска	Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного числа пациентов без каких-либо изменений и исключений
<b>1B – сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества</b>	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами либо наоборот	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные, и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее	Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев
<b>1C – сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества</b>	Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами либо наоборот	Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная	Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества
<b>2A – рекомендация низкой силы, основанная на доказательствах высокого качества</b>	Польза сопоставима с возможными рисками и затратами	Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска	Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений
<b>2B – слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества</b>	Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее	Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором
<b>2C – слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества</b>	Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями	Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемном клиническом опыте или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная	Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени

ставе злаков, которым оказался глютен. В 1954 г. J.W.Palley описал характерные для целиакии изменения СОТК в виде укорочения ворсинок, а внедрение методики забора биопсии СОТК M.Shiner предоставило возможность изучать повреждение СО проксимального отдела тонкой кишки. Это позволило впервые представить диагностические критерии заболевания на ежегодном съезде ESPGHAN в 1969 г.

В последние годы активное изучение целиакии, проведение массовых скринингов позволило накопить знания об этом заболевании, что отражено в европейских и американских руководствах (guidelines), а также в пересмотренном повторно консенсусе ESPGHAN в 2012 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 практических врачей, осуществляющих ведение и лечение таких пациентов. Рекомендации подлежат регулярному пересмотру в соответствии с новыми данными научных исследований в этой области. Данные рекомендации составлены на основании данных литературы, европейского и американского доказательных консенсусов по диагностике и лечению целиакии.

Рекомендации включают в себя следующие разделы: определение и классификация целиакии, эпидемиология, этиопатогенез, группы риска, подлежащие обследованию, диагностика и лечение.

Для отдельных положений рекомендаций приведены уровни доказательности согласно общепринятой классификации Оксфордского центра доказательной медицины (см. табл. 1).

## 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.

**Код Международной классификации болезней 10-го пересмотра: K90.0 – целиакия.**

## Эпидемиология

На сегодняшний день распространенность целиакии во взрослой популяции большинства стран мира составляет приблизительно 1:100–1:250, или 0,5–1%. Соотношение между диагностированными и недиагностированными 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].

Целиакия может впервые проявиться как в детстве, так и у взрослых. В клинической картине в настоящее время преобладают малосимптомные и атипичные формы заболевания, что существенно затрудняет процесс постановки диагноза. Проблема целиакии крайне актуальна еще и потому, что заболевание поражает не только тонкую кишку, но и становится причиной всевозможных функциональных расстройств и заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также других органов и систем (нервной, эндокринной, половой, костно-мышечной и т.д.). Поздняя диагностика значительно увеличивает риск развития серьезных осложнений, таких как онкологические заболевания (в частности, Т-клеточная лимфома тонкой кишки), бесплодие, остеопороз и др. [4].

В Российской Федерации крупных эпидемиологических исследований до настоящего времени не проводилось. Отдельные данные из регионов свидетельствуют о частоте заболевания от 1:85 в группах риска в Рязани [5] до 1,2:1000 в Томске [6].

Предполагаемая частота заболевания в России может составлять 1:100–1:250.

## Этиология и патогенез

Ведущая роль в этиологии заболевания принадлежит глиадину, все четыре фракции которого:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\omega$  токсичны для больных целиакией, однако  $\alpha$ -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, 2].

В настоящее время доказано, что в патогенезе целиакии употребление глютенсодержащих продуктов является необходимым, но не единственным фактором. В ходе многочисленных исследований доказана ассоциация целиакии с антигенами главного комплекса гистосовместимости человека (HLA). Следует отметить, что гетеродимеры HLA-DQ2 и HLA-DQ8 встречаются в популяции с частотой 30–53%, а частота заболевания целиакией составляет 1% [3]. Следовательно, поиск других генетических факторов, ответственных за развитие заболевания, продолжается. Генетические исследования последних лет выявили полиморфизм генов, играющих роль в патогенезе целиакии [4]. В развитии данного заболевания вовлечены гены, расположенные на 5, 2, 19 и 4 хромосомах, регулирующие выработку цитокинов (фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерферон- $\gamma$ , ИЛ-15, ИЛ-21), активацию естественных киллеров, Т-клеток и В-лимфоцитов [3, 5]. Мутации в различных регуляторных участках часто выявляются при воспалительных заболеваниях кишечника, ревматоидном артрите, инсулинзависимом 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 антигенраспознающим клеткам в СОТК (дендритные клетки, макрофаги, Т-лимфоциты), которые начинают вырабатывать множество биологических активных веществ, включая ИЛ-15, обладающих повреждающим действием на кишечный эпителий и попадающих в системную циркуляцию. Кроме того, ИЛ-15 способствует соединению пептидов глиадина с деаμιдирующим ферментом – тТТ, в результате создаются мощные иммуностимулирующие антигенные детерминанты. Эти комплексы становятся перекрестно-реагирующими и деаμιдируемыми, презентуются Т-клеткам через HLA-DQ2 или HLA-DQ8 на дендритных и эпителиальных клетках. Активированные антигенпредставляющие клетки впоследствии активируют Т-лимфоциты (CD4-Th1-клетки) и продуцируют главным образом цитокины типа интерферона- $\gamma$  и фактора некроза опухоли  $\alpha$ . Эти провоспалительные цитокины вызывают активацию фибробластов и выделение матриксных металлопротеиназ (MMPs 1, 3, 12), которые приводят к деградации и ремоделированию СОТК и атрофии ворсинок.

Полученные в последние годы новые данные о патогенезе целиакии свидетельствуют об изменениях в комплексном процессе защиты организма. При целиакии нарушена регуляция врожденного и адаптивного иммунного ответа. В СОТК в ответ на прямое токсическое воздействие глютена происходит преобладание трансформации межэпителиальных Т-лимфоцитов в естественные киллеры, изменяется фенотип энтероцитов и активируются дендритные клетки, усиливается продукция ИЛ-15, который повышает распознавание белковых молекул. Развитие адаптивного ответа связано с антиген-специфической активацией Т-лимфоцитов, с провоспалительными цитокинами, повреждающими эпителиоциты СО кишки, стимулируются В-лимфоциты к выработке специфических антител: к глиадину, к тТТ, к деаμιдированным пептидам глиадина, к структурам СОТК (кальретикулину, эндомиозию). Антитела различной специфичности из ткани и локальных иммунных органов попадают в системную циркуляцию и выявляются в сыворотке крови при иммунологических исследованиях [6–8].

Согласно современным представлениям целиакию можно считать мультифакториальным заболеванием,



где наряду с генетической предрасположенностью и токсическим действием глютена определенное значение имеют средовые факторы, роль которых в развитии заболевания требует дальнейшего изучения.

### Классификация

В соответствии с клинической картиной и результатами лабораторных исследований ранее было принято выделять следующие формы заболевания:

- **Типичная (классическая) целиакия**, характеризующаяся наличием в клинической картине симптомов мальабсорбции: хронической диареи, истощения, «дефицитных» симптомов как следствие нарушения всасывания минеральных веществ и витаминов.
- **Атипичная целиакия**, 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.

При типичной и атипичной форме заболевания гистологическая картина характеризуется наличием атрофической энтеропатии, а в сыворотке крови определяется повышенный уровень специфических антител [1, 2]. *В настоящее время разделение целиакии на «типичную» и «атипичную» не может считаться целесообразным, так как «атипичные» формы заболевания встречаются значительно чаще «типичных».*

Говоря о клинической картине целиакии, в настоящее время целесообразно выделять **симптомные (с гастроэнтерологическими симптомами и внекишечными проявлениями) и бессимптомные формы** заболевания. У пациентов с **бессимптомной (скрытой) формой** целиакии отсутствуют какие-либо проявления заболевания. Диагноз в этом случае устанавливается в ходе скрининговых обследований или при обследовании родственников.

Вопрос о выделении **потенциальной целиакии** (наличие повышенного уровня специфических антител и характерных генетических маркеров при нормальной структуре СОТК) на настоящий момент остается дискуссионным. При отсутствии клинических симптомов предлагается не назначать таким пациентам АГД, но продолжить наблюдение с динамическим контролем за уровнем антител и проведением повторной биопсии в случае появления симптоматики (**степень достоверности рекомендаций 2С**) [2–4].

**РЦ** характеризуется отсутствием ответа (клинического, серологического, морфологического) на АГД. Рефрактерная форма целиакии (при безусловном исключении нарушений АГД) совершенно не характерна для детей и требует продолжения диагностического поиска.

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

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

**Активный период** – период клинической манифестации 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 определенных признаков атрофической энтеропатии в СОТК.

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

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

### Клиническая картина

Наиболее яркие симптомы заболевания (табл. 2), как правило, отмечаются у детей первых лет жизни, при этом в клинической картине доминируют гастроинтестинальные проявления, такие как диарея (обильный зловонный стул), стеаторея, боли в животе, метеоризм, увеличение живота, рвота, нарушение аппетита, запоры [1, 2]. К неспецифическим симптомам относятся задержка физического развития, потеря массы тела, мышечная гипотония, апатия, негативизм.

В типичном случае целиакия манифестирует через 1,5–2 мес после введения в рацион питания ребенка глютеносодержащих продуктов: сухарики, хлеб, сушки, баранки, манная (пшеничная) каша, мультислаковая каша. Иногда симптомы целиакии у детей возникают после перенесенных инфекционных заболеваний (кишечных или респираторных инфекций), однако часто заболевание начинается без видимой причины.

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.

Одним из постоянных гастроинтестинальных симптомов заболевания как у взрослых, так и у детей является диарея. Частота стула может варьироваться от 2 до 10 раз в сутки как в дневное, так и в ночное время. Даже при небольшой частоте дефекаций отмечается большой объем фекалий – симптом полифекалии. В атипичных случаях возможны запоры.

Клиническими проявлениями синдрома нарушенного всасывания у взрослых являются: общая слабость, снижение работоспособности, прогрессирующая потеря массы тела от 5 до 30 кг.

Развиваются симптомы гиповитаминоза в виде сухости и шелушения кожи, снижения тургора, пеллагроидной пигментации. В углах рта, реже за ушами, появляются мокнутие трещины. Ногти становятся истонченными с поперечной исчерченностью, расслаиваются, в тяжелых и поздно диагностированных случаях приобретают вид «часовых стекол», а концевые

Таблица 2. Клинические проявления целиакии

<b>Клинические симптомы</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• хроническая усталость</li> <li>• слабость, утомляемость</li> <li>• раздражительность</li> </ul>
<b>Гастроинтестинальные симптомы</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• рецидивирующие боли в животе</li> <li>• вздутие живота</li> <li>• диарея</li> <li>• тошнота</li> <li>• запоры</li> <li>• повышение печеночных трансаминаз</li> </ul>
<b>Изменения со стороны кожи и слизистых</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• герпетический дерматит</li> <li>• алопеция</li> <li>• витилиго</li> <li>• атопический дерматит</li> <li>• афтозный стоматит, хейлиты</li> </ul>
<b>Изменения со стороны костной системы</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• боли в костях</li> <li>• остеопороз, остеомалация, повторные переломы</li> <li>• артриты, боли в суставах</li> <li>• множественный кариес, дефект зубной эмали</li> <li>• низкий рост</li> </ul>
<b>Гематологические проявления</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• рефрактерная к терапии ЖДА или В<sub>12</sub>-дефицитная анемия</li> <li>• кровотечения</li> </ul>
<b>Неврологические проявления</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• головные боли</li> <li>• нарушения сна</li> <li>• депрессия</li> <li>• мозжечковая атаксия</li> <li>• сенсомоторная аксональная полиневропатия</li> </ul>
<b>Нарушения репродуктивной функции</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• задержка полового развития</li> <li>• бесплодие</li> <li>• привычное невынашивание беременности, спонтанные аборт, мертворождения</li> </ul>

фаланги пальцев рук – форму «барабанных палочек». Язык часто имеет вид полированного за счет сглаженных сосочков малиново-красного цвета.

Симптомами нарушения минерального обмена являются: судороги, парестезии, боли в мышцах, костях, в тяжелых случаях – остеопения и остеопороз. Клинические симптомы гипокалиемии проявляются общей слабостью, динамией в отдельных случаях, приступами динамической кишечной непроходимости. Симптомами белковой недостаточности являются потеря массы тела, гипопротеинемия, гипопротеинемические отеки.

Одним из постоянных признаков целиакии является ЖДА, которая развивается практически у всех больных. У взрослых больных анемия нередко остается единственным симптомом заболевания. При объективном осмотре определяется увеличение живота в размерах – он распластан в форме «лягушачьего». При пальпации создается ощущение «наполненности» брюшной полости, обусловленное снижением тонуса кишечных петель, вследствие гипокалиемии, шум плеска в проекции слепой кишки. Иногда при пальпации отмечается видимая на глаз перистальтика, связанная с нарушением электролитного баланса [3].

Заболевание может начинаться в детстве, но нередко оно может длительно протекать субклинически и проявляться впервые у взрослых или даже в пожилом возрасте. У взрослых больных факторами, провоцирующими появление первых клинических симптомов, могут быть: беременность и роды (у женщин), кишечные инфекции, стрессовые ситуации и антибиотикотерапия [4].

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

## Целиакия в группах риска

### Неврологические проявления при целиакии

Среди неврологических нарушений, которые могут возникнуть у этой категории больных, наиболее часто упоминаются глютеновая атаксия (по некоторым данным, отмечается уменьшение количества клеток Пуркинье в мозжечке в сочетании с атрофией и глиозом мозжечка) и сенсомоторная аксональная полиневропатия [1–6].

Считается, что у пациентов с атаксией неясного генеза необходимо проводить скрининговое обследование на целиакию [7, 8]. Помимо токсичности глютена, еще одной из причин возникновения атаксии является дефицит витамина Е, что также необходимо иметь в виду, проводя дифференциальную диагностику и терапию [8, 9].

Повышенная чувствительность к глютену рассматривается как одна из причин полиневропатии [2, 3, 7]. Следует заметить, что примерно у 1/2 пациентов с атаксией была диагностирована аксональная полиневропатия. Среди всех больных целиакией признаки аксональной полиневропатии отмечаются почти в 40–50% случаев, иногда сопровождаясь изменениями ликвора (появление олигоклональных антител) [4, 9].

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 заболевание все же в большей мере присуще детям) и некоторыми психическими расстройствами (аутизм, депрессия, шизофрения) [3–5, 7, 8]. В ряде случаев у пациентов с целиакией возникают эпизодические выраженные головные боли, часто сопровождаемые транзиторным неврологическим дефектом с соответствующими изменениями на магнитно-резонансной томографии [4]. Причем свободная от глютена диета может приводить к уменьшению выраженности мигренозных приступов [9]. Также довольно высокий процент

лиц с глютеновой чувствительностью найден среди больных с системными васкулитами и вовлечением нервной системы, что является еще одним подтверждением аутоиммунного патогенеза повышенной чувствительности к глютену [4]. Несмотря на то, что АГА выявляются и при целом ряде нейродегенеративных заболеваний (спинномозжечковая атаксия, болезнь Гентингтона), отсутствуют точные данные о том, участвуют ли они в патогенезе этих заболеваний либо представляют собой некий эпифеномен [7].

Высказывается мнение, что АГД помогает 90% больных [9].

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

### Гематологические проявления целиакии

Анемия является одним из наиболее частых симптомов целиакии и ее единственным клиническим проявлением [1–6]. У большинства больных отмечается ЖДА, которая обусловлена снижением содержания железа и ферритина в сыворотке крови. Причиной ЖДА является нарушение всасывания железа, которое происходит в двенадцатиперстной кишке и проксимальных отделах тонкой кишки, в наибольшей степени страдающих при целиакии. У нелеченых больных целиакией возможны осложнения в виде эрозивно-язвенных поражений тонкой кишки, которые могут привести к оккультным, а в некоторых случаях – массивным кровотечениям, что также приводит к анемии [7]. В исследованиях, проведенных в ЦНИИГ, у 47,5% больных с ЖДА была выявлена целиакия [1, 2]. У 16,6% обследованных больных анемия являлась единственным проявлением целиакии. В некоторых случаях при нормальном уровне гемоглобина наблюдается значительное снижение содержания железа в сыворотке крови. Л.Б.Филатов, В.Г.Берман отметили, что у детей в 23,7% случаев анемия является единственным проявлением болезни [3]. Применение препаратов железа оказывается неэффективным у больных с неустановленным диагнозом целиакии и, следовательно, не соблюдающих АГД [8]. 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 мегалобластической анемии. Витамин В<sub>12</sub> в двенадцатиперстной кишке связывается с внутренним фактором и в дальнейшем всасывается в дистальном отделе подвздошной кишки. Точная причина дефицита витамина В<sub>12</sub> при целиакии неизвестна. Предполагают, что В<sub>12</sub>-дефицитная анемия может развиваться при снижении желудочной секреции или при тотальном поражении всей тонкой кишки в случае тяжелой целиакии [9]. Таким образом, можно считать, что у больных целиакией в подавляющем большинстве случаев развивается ЖДА. При строгом соблюдении АГД уровень гемоглобина и сывороточного железа в крови приходят к норме.

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

### Гипертрансаминаземия и целиакия

Печень играет центральную роль в обеспечении химического гомеостаза организма. В литературе имеются сообщения о повышении активности трансаминаз у части больных целиакией [1–4]. У большинства больных в результате соблюдения АГД происходит нормализация уровня печеночных аминотрансаминаз [2, 5]. Реже целиакия может быть ассоциирована с более тяжелыми поражениями печени – первичным билиарным циррозом (3–7%), аутоиммунным гепатитом (3–6%), первичным склерозирующим холангитом (2–3%) [6, 7].

**Заключение.** Повышение печеночных трансаминаз является показанием к обследованию на целиакию, если нет других причин, вызывающих повышение цитолитических ферментов, связанных с заболеванием печени (степень достоверности рекомендаций 1А).

### Нарушение репродуктивной функции у женщин и целиакия

Репродуктивные нарушения у больных целиакией проявляются в виде задержки полового развития, нерегулярного менструального цикла, невынашивания беременности, бесплодия, ранней менопаузы. Некоторые исследователи [1, 2] считают, что связывание анти-тТГ 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 определенное значение в развитии нарушений репродуктивной функции у больных целиакией [3]. По мнению K.Rostami и соавт., репродуктивные нарушения могут быть следствием эндокринных расстройств, обусловленных селективной мальабсорбцией нутриентов [4]. Накопленные в последние годы данные свидетельствуют о том, что строгое следование АГД способствуют постепенному восстановлению детородной функции [5–7].

**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 2В).

### Аутоиммунные заболевания (СД 1, аутоиммунный тиреоидит, герпетиформный дерматит Дюринга)

**Сахарный диабет 1-го типа и целиакия.** По мнению некоторых ученых [1–3], целиакия существенно чаще встречается у больных СД 1, чем в общей популяции. Частота целиакии варьируется до 3 до 10% [3, 4]. Больным СД 1 при наличии гастроэнтерологических симптомов при направлении на эндоскопическое исследование необходимо проводить биопсию СОТК для исключения целиакии. Необходимость скрининга бессимптомных больных с СД 1 является спорной. Исследователи из Швеции показали повышенный риск развития диабетической ретинопатии у больных целиакией с СД 1. Пациенты с СД 1 и недиагностируемой целиакией имели более высокую распространенность ретинопатии (58% против 25%) и нефропатии (42% против 4%). В этих случаях больным назначается АГД [5, 6].

**Заключение.** Пациенты с СД 1 должны обследоваться на целиакию, в особенности при наличии каких-либо гастроэнтерологических жалоб или лабораторных изменений, позволяющих заподозрить наличие целиакии (степень достоверности рекомендаций 1А).

**Болезни щитовидной железы и целиакия.** Связь болезней щитовидной железы с целиакией в среднем выявляется у 10–15% больных [1, 2]. Четкая связь целиакии с аутоиммунным тиреоидитом подтверждена D.Larizza и соавт. [3], которые нашли целиакию у 7,8% детей с аутоиммунным тиреоидитом и гипертиреозом. При целиакии очень часто развивается субклиническая форма гипотиреозидизма. С.L.Ching и соавт. обнаружили у 3,4% больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы целиакию, что было существенно чаще, чем в контрольных группах (0,6% и 0,25%) [4]. Исследователи обнаружили, что органные аутоантитела (например, антитела к ткани щитовидной железы) при аутоиммунном тиреоидите, ассоциированном с целиакией, исчезают уже через 3–6 мес соблюдения АГД. Соблюдение АГД позволило этой группе больных аутоиммунным тиреоидитом устранить симптомы и ограничить риск развития других аутоиммунных заболеваний [5].

**Заключение.** Больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы необходимо обследовать для исключения целиакии, в особенности при наличии гастроэнтерологических жалоб или лабораторных отклонений, позволяющих заподозрить целиакию (степень достоверности рекомендаций 2В).

**Дерматологические проявления (дерматит Дюринга).** Дерматит Дюринга часто отождествляют с кожной целиакией [1]. Такое тождество весьма оправдано, поскольку так же, 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% [2, 3].

**Заключение.** Больные с герпетиформным дерматитом должны быть обследованы для исключения целиакии (степень достоверности рекомендаций 2В).

### Целиакия у родственников первой линии

Частота целиакии существенно увеличивается у родственников первой линии [1–3]. Самый высокий риск заболевания – у однояйцевых близнецов, ниже – у родителей и детей пациентов с целиакией [1, 4].

В некоторых странах Европы рекомендуется проводить генетическое обследование и динамическое наблюдение родственников первой линии, 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 [5].

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

При диагностике целиакии необходимо помнить о высокой частоте ее ассоциации с рядом аутоиммунных и генетических заболеваний (табл. 3).

Пациенты с аутоиммунными и эндокринологическими болезнями могут быть отнесены в группу риска по развитию целиакии и нуждаются в проведении скрининговых серологических исследований.

*Своевременное выявление целиакии и назначение АГД может предотвратить как прогрессирование основного заболевания, так и развитие тяжелых необратимых осложнений целиакии, включая Т-клеточную лимфому и другие виды злокачественных новообразований.*

### Диагностика целиакии

**Диагностика заболевания должна быть комплексной и основываться на совокупной оценке клинических данных, результатов серологического и морфологического исследований и присутствия 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: анти-тТГ, анти-ДПГ [1, 2], анти-ЕМА. Наиболее значимыми в диагностике являются антитела класса IgA, так как они образуются В-лимфоцитами собственной пластинки СОТК. При низком содержании общего IgG диагностическое значение имеют антитела класса IgG [1, 3–5].*

*Анти-тТГ (IgA или IgG) образуются к кальцийзависимому ферменту, катализирующему реакцию деаминации глиадина, формируются отрицательные*



Болезни эндокринной системы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• СД 1</li> <li>• Аутоиммунные заболевания щитовидной железы</li> <li>• Болезнь Аддисона</li> <li>• Нарушения репродуктивной функции</li> </ul>
Неврологические болезни	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мозжечковая атаксия</li> <li>• Нейропатия</li> <li>• Эпилепсия</li> </ul>
Болезни сердечно-сосудистой системы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия</li> <li>• Аутоиммунный миокардит</li> </ul>
Болезни гепатобилиарной системы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Первичный билиарный цирроз</li> <li>• Аутоиммунный гепатит</li> <li>• Аутоиммунный холангит</li> <li>• Синдром Шегрена</li> </ul>
Хромосомные аномалии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Синдром Дауна</li> <li>• Синдром Шерешевского–Тернера</li> <li>• Синдром Вильямса</li> </ul>
Другие болезни	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ревматоидный артрит</li> <li>• Болезнь Крона</li> <li>• Язвенный колит</li> <li>• Селективный дефицит IgA</li> </ul>

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

эпитопы, образуются иммунные комплексы, активируются Т-лимфоциты и формируется иммуновоспалительный процесс в СOTК. Когортные исследования с использованием тестирования анти-тТТ IgA, направленные на диагностику целиакии, позволили определить чувствительность анти-тТТ-IgA для нелеченой целиакии, которая составляет 89–95% [1, 2], специфичность – ниже 85% [1, 6]. Меньшая специфичность метода связана с выявлением этих антител (класса IgG) при аутоиммунных, генетических и эндокринных заболеваниях [7]. Аутоиммунный ответ за пределами кишечника осуществляется при взаимодействии тТТ с деамидированными пептидами глиаина, которые имеются в структурах разных 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 [4, 8].

Анти-ДПП образуются к эпитопам (фрагментам) глиаина, деамидированного тТТ, и могут быть дополнительными специфическими маркерами к анти-тТТ. Высокие титры в тесте указывают на большую вероятность истинного положительного результата [8]. Исследования анти-ДПП многочисленны, метаанализ показал, что анти-ДПП не отличаются по чувствительности и специфичности от анти-тТТ и анти-ЕМА [9–11]. При сравнении лабораторных характеристик анти-ДПП в разных возрастных категориях показано, что у детей чувствительность метода анти-ДПП (IgG) составляет 80–98,6%, анти-ДПП (IgA) – более 80,7–95,1%, специфичность анти-ДПП (IgG) – 86–96,9%, анти-ДПП (IgA) – 86,3–93,1%. У взрослых чувствительность анти-ДПП (IgG) составляет 56–94%, анти-ДПП (IgA) – 84,3%, специфичность анти-ДПП (IgG) составляет 90–99,3%, а анти-ДПП (IgA) – 79,8% [12].

Анти-ЕМА в качестве антигена имеют тТТ межклеточного матрикса, окружающую гладкомышечные клетки собственной пластинки СOTК. В тест-системах используется субстрат тканей пищевода зеленых маршшек или пуповины человека. Метод непрямой иммунофлуоресценции позволяет выявлять специфические антитела в 100% случаев целиакии, но анти-ЕМА реже используются в диагностике, так как применение био-

логических субстратов в настоящее время резко ограничено [13, 14].

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

В связи с тем, что все известные на сегодня сывороточные маркеры имеют недостатки, трудно выделить из них наиболее информативные. Известна зависимость чувствительности сывороточных маркеров (тТТ) от степени поражения СOTК (табл. 4) [1].

Отсутствие или незначительность воспалительных (иммунных) процессов в СOTК, которые могут наблюдаться на латентной стадии целиакии, протекающей с незначительным поражением СOTК, снижают выработку антител за счет низкой активности тТТ-2, что является причиной ложноотрицательных результатов при обследовании пациента на сывороточные маркеры. 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 анти-тТТ. При обследовании детей моложе 2 лет для диагностики целиакии должны быть использованы тесты: IgA тТТ с анти-ДПП (IgA и IgG) [15].

*Официальный протокол диагностики целиакии у детей, предложенный в 2012 г. ESPGHAN, включил новые руководящие принципы. Предлагается у симптоматических педиатрических пациентов, у которых уровень анти-тТТ IgA превышает в 10 раз верхний предел нормы, а также при наличии повышенного титра анти-ЕМА и положительных HLA-DQ2 или HLA-DQ8 маркеров 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 групп риска при отсутствии клинических проявлений экспертами ESPGHAN разработан отдельный протокол диагностики, включающий генетическое исследование с определением маркеров HLA-DQ2/DQ8 [7]. Пациенты, имеющие типичные аллели, обследуются на наличие антител к тканевой трансглутаминазе IgA с параллельной оценкой уровня общего IgA. При нормальном уровне IgA и отсутствии антител целиакии нет, но заболевание может проявиться позднее, поэтому серологическое исследование целесообразно повторять каждые 2–3 года. В случае повышения уровня анти-тТТ IgA более 3 норм необходимо эндоскопическое и морфологическое исследование биоптатов из нисходящей части двенадцатиперстной кишки. В случае умеренного повышения анти-тТТ IgA менее 3 норм и отрицательных анти-ЕМА пациент подлежит наблюдению и контролю уровня анти-тТТ IgA каждые 3–6 мес до превышения 3 норм.

Однако большинство экспертов для первичного скрининга целиакии в группах риска предлагают использовать анти-тТТ 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 тТТ, полученной при лизисе собственных эритроцитов пациента, – определяло конкурентное преимущество экспресс-метода, связанное с использованием доступного, удобного и специфичного субстрата, который впервые решил проблему быстрой постановки диагноза и мог бы использоваться как скринирующий тест. Однако проведенные клинические испытания иммунохроматографиче-

ского экспресс-метода выявили субъективность в оценке результатов, неизбежную при их качественной характеристике, особенно при пограничных или незначительных превышениях тТГ, а также недостаточную чувствительность теста, приводящую к пропуску положительных результатов. В настоящий момент этот тест может использоваться после предварительного обучения 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 состояние 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 анти-ЕМА IgG и/или анти-тТТ IgG, отмечая в то же время более низкую чувствительность этих тестов по сравнению с IgA-тестами (AGA Institute, 2006). Британское общество гастроэнтерологов рекомендует использование только анти-тТТ IgG. В своем отчете авторы ссылаются на публикацию, в которых чувствительность этих антител в диагностике целиакии не превышала 30% [10, 15]. Американская коллегия гастроэнтерологов, напротив, рассматривает выявление анти-тТТ IgG как метод, чувствительность которого достигает 75–95%, и рекомендует использовать эти антитела вместе с анти-ДПП IgG (чувствительность – 80–88%) [5]. Вместе с тем эксперты Американской коллегии гастроэнтерологов отмечают ограниченную доступность тестов для определения антител к эндомизию класса 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 дообследования. Так, при гипогаммаглобулинемии анти-тТТ могут не образовываться даже при наличии клинических и морфологических изменений, характерных для целиакии. Серонегативная целиакия встречается в 6–22% случаев [10, 16, 17]. В случаях серонегативных тестов анти-тТТ, анти-ЕМА и анти-ДПП могут быть не выявлены, но при наличии явных клинических симптомов и подозрении на целиакию рекомендуется выполнять биопсию тонкой кишки и генетический тест на HLA-DQ.

У 2% пациентов с целиакией есть дефицит IgA (0,2% от общей популяции), и при определении анти-тТТ IgA и анти-ЕМА IgA можно получить ложноотрицательные результаты. Если известно, что у данного пациента имеется дефицит IgA, нужно определять IgG (анти-тТТ IgG или анти-ДПП IgG) или проводить биопсию тонкой кишки. Комбинация определения анти-тТТ IgA и анти-ДПП IgG практически полезна у пациентов с IgA-дефицитом, так как определение только анти-тТТ IgA было бы ложноотрицательным [10]. У серонегативных пациентов при наличии симптомов мальабсорбции (таких, как анемия или диарея) и семейной предрасположенности необходимо выполнять биопсию СОТК [14].

Следует отметить, что анти-тТТ могут присутствовать в ткани тонкой кишки или других тканях у серонегативных пациентов [18]. Отрицательные результаты определения антител в крови могут наблюдаться у лиц с герпетическим дерматитом, после уменьшения количества глютена в диете, в течение и после приема иммуносупрессивных препаратов.

Если анти-тТТ IgA – отрицательные при нормальном уровне общего IgA (или анти-ДПП IgG негативные), то целиакия как причина симптомов маловероятна. Ряд состояний могут давать ложноотрицательные результаты определения анти-тТТ: низкое содержание глю-

тена в диете, экссудативная энтеропатия с потерей белка, прием иммуносупрессивных препаратов [11].

### Заключение

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

2. У детей моложе 2 лет определение анти-тТТ IgA должно сочетаться с определением анти-ДПП IgA и IgG (степень достоверности рекомендаций 1В).

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

4. При выявлении селективного дефицита IgA рекомендуется определение анти-тТТ IgG в сочетании с анти-ДПП IgG (степень достоверности рекомендаций 1В).

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

6. Обязательным требованием является проведение серологической диагностики до назначения лечебной диеты 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).

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

### Эндоскопическая диагностика

Стандартная ЭГДС является оптимальным методом эндоскопии. Для выполнения качественного морфологического исследования в ходе ЭГДС необходимо произвести забор не менее 4 биоптатов, а лучше – 5: 2 из средней, 2 из дистальной части двенадцатиперстной кишки. У детей необходимо получить также 1 (или 2) биоптата из луковицы двенадцатиперстной кишки. Рядом работ было показано, что существуют формы так называемой ультракороткой целиакии, когда признаки атрофии обнаруживают только на ограниченном участке, чаще всего это луковица двенадцатиперстной кишки [1, 2]. У взрослых гистологическая картина атрофии СО луковицы не может служить надежным критерием целиакии из-за возможного влияния пептического фактора.

Эндоскопические признаки целиакии весьма неспецифичны. Заподозрить целиакию при проведении эндоскопического исследования можно на основании таких макроскопических признаков, как уплощение или исчезновение циркулярных складок СО двенадцатиперстной кишки, появление поперечной исчерченности складок, ячеистого рисунка или микронодулярной структуры СО.

Однако макроскопическая картина СО может оставаться нормальной, что не позволяет использовать эндоскопическое исследование в качестве основного диагностического метода [3]. 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 СО – конфокальной эндоскопии.

В соответствии с официальным протоколом диагностики целиакии у детей, предложенным в 2012 г. ESPGHAN, у симптоматических пациентов, у которых



уровень анти-тТГ IgA превышает в 10 раз верхний предел нормы, при наличии повышенного титра анти-ЕМА и положительных HLA-DQ2/DQ8 маркеров диагностировать заболевание возможно без проведения биопсии [1].

Глубокая инструментально-ассистированная энтероскопия или видеокапсульная эндоскопия проводится только с целью дифференциальной диагностики целиакии с другими заболеваниями, характеризующимися сходной клинической симптоматикой при отсутствии каких-либо эндоскопических и гистологических изменений в двенадцатиперстной кишке (например, при подозрении на болезнь Крона тонкой кишки, локальную лимфангиоэктазию, опухоль и т.д.).

**Заключение.** Взятие не менее 5 биоптатов, в том числе у детей – 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 [1 3].

В настоящее время для патоморфологической диагностики используется классификация степеней энтеропатии по M.N.Marsh (1992), в соответствии с которой выделяют 3 типа повреждений СОТК:

- 1-й тип (Marsh 1) – инфильтративный;
- 2-й тип (Marsh 2) – гиперпластический;
- 3-й тип (Marsh 3) – деструктивный [4].

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 степени атрофических изменений [5].

**Гистологическая классификация целиакии.**

Выявление при микроскопическом исследовании типов повреждения 2, 3а–3с является достаточным основанием для диагностики целиакии у серопозитивных пациентов, даже при отсутствии 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/крипта характеризуется более выраженной положительной динамикой, тогда как количество МЭЛ достаточно долго остается повышенным. Точный количественный учет МЭЛ с выведением среднего значения повышает эффективность диагностики, тогда как точные цифры глубины крипт и высоты ворсин не имеют клинической значимости (достаточно указывать 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 повышение количества МЭЛ может отмечаться при разных патологических состояниях, в частности: при пищевой аллергии, вирусных кишечных инфекциях, лямблиозе, аутоиммунных заболеваниях, воспалительных заболеваниях кишечника и др. [6].

Отличительной особенностью лимфоцитоза при целиакии является то, что большинство клеток несут на своей поверхности специфический Т-клеточный рецептор – TCR γδ. Эта особенность используется при проведении иммуногистохимического исследования, позволяющего определить преобладающий тип лимфоцитов в СОТК [7].

Кроме этого, атрофия ворсин также может наблюдаться при целом ряде заболеваний: пищевой аллергии (к белкам мяса, молока, яиц, рыбы, риса, сои), аутоиммунной энтеропатии, коллагенозной спру, общем вариабельном иммунодефиците, гипогаммаглобулинемической спру, ишемической энтеропатии, лучевой терапии, энтеропатии, ассоциированной с Т-клеточной лимфомой, и синдроме Золлингера–Эллисона [6].

**Заключение**

1. 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 1А.

2. Выявление при микроскопическом исследовании типов повреждения 2, 3а–3с является достаточным основанием для диагностики целиакии у серопозитивных пациентов даже при отсутствии у них клинических проявлений заболевания.

3. 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 1А).

4. Проведение морфологического исследования должно происходить на фоне употребления обычного количества глютенсодержащих продуктов. Исключение глютена из рациона может привести к быстрому восстановлению нормальной структуры СО, что делает морфологическое подтверждение целиакии затруднительным, а иногда и невозможным (степень достоверности рекомендаций 1А).

**Генетическая диагностика**

Генетическое исследование предполагает определение наличия у пациента характерных аллелей HLA-DQ2/DQ8. HLA-DQ2 гетеродимер кодируется в конфигурации HLA-DR3-DQA1\*0501 DQB1\*0201, в транс-конфигурации HLA-DR11-DQA1\*505 DQB1\*0301; DR7 – DQA1\*0201 DQB1\*0202; DQ8 – DQA1\*0301 DQB1\*0302 [1–4].

Существует мнение ряда экспертов, что прогностическое значение HLA-генотипирования пациентов для постановки диагноза целиакии настолько велико, что отсутствие необходимых аллельных вариантов DQ свидетельствует о невозможности развития заболевания. Например, отсутствие гетеродимера DQ2 у китайцев или японцев исключает диагноз целиакии. Однако результаты популяционных исследований, проведенных в ряде стран, указывают на то, что большая часть здорового населения может нести HLA-DQ2 либо HLA-DQ8. Распространенность DQ2 в популяции колеблется от 0 до 40%, DQ8 – от 0 до 20% [5], в то время как распространенность целиакии колеблется в пределах 1%. В отчете Европейской ассоциации гастроэнтерологов отмечается, что сочетание в генотипе HLA-DQ2 и HLA-DQ8 повышает риск развития целиакии до 94,6–99,8% [2]. Частота выявления целиакии существенно увеличивается у лиц, имеющих первую степень родства с пациентами с установленным диагнозом [6].

В результате исследования группы взрослых пациентов с клиническими проявлениями целиакии не было выявлено ни одного случая заболевания среди HLA-DQ2 и HLA-DQ8-отрицательных пациентов. Особенно важно генетическое типирование HLA-генов в случаях выявления заболевания среди лиц, принадлежащих к группам риска (родственники первой степени) или

**Таблица 5. Типы повреждения слизистой согласно классификации Marsh-Oberhuber**

	Тип 0	Тип 1	Тип 2	Тип 3а	Тип 3б	Тип 3с
<b>МЭЛ</b>	<25	>25	>25	>25	>25	>25
<b>Крипты</b>	Норма	Норма	Гипертрофия	Гипертрофия	Гипертрофия	Гипертрофия
<b>Ворсинки</b>	Норма	Норма	Норма	Умеренная атрофия	Выраженная атрофия	Отсутствуют

имеющих признаки атипичной формы целиакии и сопутствующих заболеваний [2].

Напротив, американские исследователи не отмечают HLA-типирование как основной метод диагностики целиакии. В исследованиях Американской коллегии гастроэнтерологов гетеродимеры DQ2 (95%) и DQ8 (5%) были выявлены практически у всех пациентов с целиакией, что позволило сделать вывод о малой вероятности ее развития у людей с отсутствием аллелей, кодирующих данные гетеродимеры. Несмотря на это, HLA-типирование является дополнительным методом диагностики и не должно использоваться регулярно при стартовом обследовании. Для подтверждения или опровержения диагноза необходимо проведение 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 возможно использовать при рефрактерной форме целиакии.

#### **Заключение**

1. 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 1А).

2. 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 или нет (степень достоверности рекомендаций 1А).

#### **Провокационный тест (нагрузка глютеном)**

Современные протоколы диагностики целиакии не включают в себя 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 том случае, если АГД была начата больными при отсутствии 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 выполнении провокационного теста рекомендуется проведение двух эндоскопических исследований с забором биопсий: первое – на фоне АГД, второе – при появлении клинических симптомов заболевания на фоне употребления в пищу глютеномодержащих продуктов или через 6 мес при отсутствии признаков рецидива заболевания.

Нагрузку глютеном детям рекомендуют проводить, подсыпая глютеновый порошок в пищу и не давая пациенту пшеничного хлеба (печенья, выпечки), так как в случае подтверждения диагноза целиакии повторно запретить употребление этих продуктов ребенку будет очень трудно. Ежедневная доза при проведении провокации должна быть не менее 10 г глютена, что соответствует 150 г муки или 200 г пшеничного хлеба. Порошок глютена в российских условиях недоступен, поэтому в наших условиях рекомендовано давать пациенту ежедневно 1 порцию (примерно 250 г) манной каши или вермишели.

Если биопсия, проведенная через 6 мес употребления глютена, не выявляет никаких изменений, морфологиче-

ское исследование необходимо повторить спустя 2 года от начала нагрузки глютенем. Если структурные изменения СО 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**

**РЦ** диагностируется на основании сохранения или повторного появления клинических симптомов целиакии при строгом соблюдении АГД в течение 6–12 мес при отсутствии других причин возникновения клинических симптомов, в том числе онкологии [1, 2].

Для диагностики РЦ используют сочетание клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования. Диагноз основывается на убедительных доказательствах наличия целиакии при отсутствии способности реагировать на АГД. В первую очередь необходимо убедиться в точном соблюдении АГД. Необходимо исключить другие причины манифестации симптомов, такие как нестрогое соблюдение АГД, синдром избыточного бактериального роста, микроскопический колит и т.д. [1–3].

**Клинические проявления** характеризуются сохранением или появлением клинических проявлений целиакии. Как правило, это диарейный синдром и тяжелый синдром нарушенного всасывания. Среди клинических симптомов наиболее часто встречаются: диарея, боль в животе, потеря массы тела, повышенная утомляемость, слабость [4–6].

Лабораторные показатели включают в себя низкий уровень гемоглобина, общего белка и альбумина, а также повышение уровня печеночных ферментов. Отрицательными прогностическими факторами являются: снижение уровня альбумина менее 3,2 г/дл, гемоглобина менее 11 г/дл, возраст старше 65 лет, тотальная атрофия ворсинок, МЭЛ с измененным иммунофенотипом [7].

Несмотря на тщательное соблюдение АГД, 19–30% пациентов с РЦ имеют положительные специфические серологические пробы (анти-ЕМА, анти-тТГ) [8, 9].

При стандартной и видеокапсульной эндоскопии часто обнаруживаются макроскопические признаки атрофии ворсинок («мозаичность» СО, зазубренность складок) или язвы. Язвенный еунит или язвы более 1 см чаще встречаются у пациентов с РЦ II типа [10, 11].

Для диагностики язвенных еунитов и их дифференциальной диагностики с Т-клеточной лимфомой может применяться глубокая инструментально-ассистированная энтероскопия или КТ брюшной полости с энтерографией [12].

Малый объем селезенки (менее 122 см<sup>3</sup>), кишечная непроходимость, утолщение стенки кишки и увеличение лимфатических узлов чаще обнаруживаются при КТ брюшной полости у больных с РЦ II типа или Т-клеточной лимфомой, ассоциированной с целиакией [13, 14]. Однако более чувствительным и специфичным методом исследования, чем традиционная КТ, является позитронно-эмиссионная томография [15].

**Дифференциально-диагностические критерии РЦ I и II типа.** Обнаружение аномального фенотипа интраэпителиальных лимфоцитов является основой для деления РЦ на 2 типа, а также может иметь прогностическое значение.

При **I типе РЦ** инфильтрация лимфоцитами СО тонкого кишечника подобна нелеченой целиакии.

При **II типе РЦ** CD3-положительные интраэпителиальные Т-клетки демонстрируют аномальный иммунофенотип лимфоцитов с потерей экспрессии маркеров дифференциации нормальной клеточной поверхности, таких как CD8. Обнаружение CD3/CD8 и aberrантного Т-клеточного рецептора происходит с помощью иммуногистохимического исследования на фиксированных срезах или в свежемороженых срезах ткани с помощью проточной цитометрии. Аномальный фенотип характеризуется уменьшением нормальных поверхностных маркеров CD3, CD4, CD8 с появлением интрацитоплазматической экспрессии CD3 (CD3ε) в более чем 50% интраэпителиальных лимфоцитов (при иммуногистохимическом исследовании) с сохранением экспрессии рецепторов (TCR γ или σ) в более чем 20–25% (с помощью 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 СО тонкого кишечника [8].

Основные дифференциально-диагностические критерии РЦ I и II типа представлены в табл. 6.

**Медикаментозная терапия больных РЦ.** Необходимо продолжать строгое соблюдение АГД, особенно у пациентов с РЦ I типа. Полное парентеральное питание необходимо у 28–60% пациентов с РЦ из-за тяжелой потери массы тела, а также вследствие метаболических дефицитов, развивающихся при синдроме мальабсорбции (в том числе тяжелой гипопропротеинемии) [16, 17].

Преднизолон (0,5–1 мг/кг в день), будесонид (9 мг в день) или сочетание преднизолона и азатиоприна (2 мг/кг в день) являются клинически эффективными для индукции ремиссии и клинического восстановления СО у большинства пациентов с РЦ I типа. Однако у большинства пациентов развивается гормональная зависимость [18, 19].

Клинический ответ на стероиды наблюдается у большинства пациентов (около 75%) с РЦ II типа, однако СО не восстанавливается и не происходит предотвращения прогрессирования в Т-клеточную лимфому [7–9]. Клиническое и гистологическое улучшение наблюдалось у 61% пациентов с РЦ после лечения их циклоспорином (5 мг/кг в день) [20].

**Применение препаратов биологической терапии при РЦ.** Может применяться биологическая терапия инфликсимабом (5 мг/кг в день) и алемтузумабом – анти-CD52-моноклональным антителом (30 мг 2 раза в неделю на 12 нед) с клиническими улучшениями [21, 22]. Есть исследования, показавшие, что алемтузумаб или сочетание его с пентостатином (4 мг/м<sup>2</sup> каждые 2 нед в течение 24 нед) и будесонидом вызывает клиническое и гистологическое улучшение, но не исчезновение клональных интраэпителиальных лимфоцитов [22].

Внутривенное введение кладрибина (0,1 мг/кг в сутки в течение 5 дней) у больных РЦ II типа, ранее получавших преднизолон и/или азатиоприн, может вызывать клиническое (36%) и гистологическое улучшение (59%), а также значительное уменьшение количества клональных интраэпителиальных лимфоцитов (35%). Однако количество положительных наблюдений недостаточно [23]. Кроме этого, проблемой применения кладрибина и алемтузумаба является развитие лимфомы у части больных [8].

Диагностические критерии	Тип I	Тип II
Аномальный иммунофенотип интраэпителиальных лимфоцитов 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	–	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 стероиды, иммунодепрессанты или биологические препараты	Да	Не всегда



Продукты	Пшеница	Рожь	Ячмень	Овес
Крупы, каши	Манная, пшеничная, «Артек», «Полтавская», «4 злака», «7 злаков», кускус, булгур, спельта, полба	Ржаная	Ячменная, перловая, ячневая	Овсяная, «Геркулес», «Спортивная», толокно
Мука и отруби	Пшеничная мука и отруби	Ржаная мука и отруби	Ячменная мука	Овсяная мука
Детские каши	Детские инстантные (быстрорастворимые) каши с пшеничными, манными хлопьями, «Смешанные злаки», «4 злака», «7 злаков» и т.п.	«4 злака», «7 злаков», «Смешанные злаки»	Ячневая, ячменная каша, «4 злака», «7 злаков», «Смешанные злаки»	Все готовые каши с овсяной мукой и хлопьями, «4 злака», «7 злаков», «Смешанные злаки»
Готовое баночное питание	Консервы для детского питания с мясом, рыбой и овощами и др. с добавками пшеничной муки или манной крупы (см. состав на упаковке)			Детские мясные, мясо-овощные, рыбные, фруктовые консервы с овсяной мукой
Хлеб и хлебобулочные изделия; кондитерские изделия	Хлеб, сухари, сухари, печенье, булочки, баранки, соломка, хлебцы, сдоба, выпечка, торты, блины и пироги и др.	Ржаной хлеб, лепешки, сухари	Ячменные лепешки; кондитерские изделия с ячменной патокой	Овсяное печенье, хлеб «Геркулес»
Макаронные изделия	Макароны, вермишель, рожки, спагетти, лапша, фигурные макаронные изделия			
Мясные, рыбные и молочные полуфабрикаты	Вареная колбаса, сосиски, полуфабрикаты котлет и др., изделия из рубленого мяса и рыбы, пельмени, вареники, сырники, творожные пасты и сырки, подливы к мясным и рыбным блюдам на пшеничной муке, мука и сухари для панировки			
Напитки		Хлебный квас	Пиво; кофейные напитки (суррогаты)	Овсяный кисель

Проведенное пилотное исследование высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при РЦ II типа оказалось неэффективным [24]. В перспективе блокада ИЛ-15 может представлять собой новый вариант лечения РЦ II типа [25].

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

#### Заключение

1. Каждый пациент с подозрением на РЦ должен быть тщательно обследован для исключения других причин манифестации симптомов (степень достоверности рекомендаций 1А).

2. На первом этапе диагностики РЦ необходимо определить серологические маркеры и проанализировать тщательность соблюдения АГД (степень достоверности рекомендаций 1А).

3. Для дальнейшего ведения пациентов и оценки прогноза важно провести дифференциальную диагностику между РЦ I и II типа (степень достоверности рекомендаций 1В).

4. Применение медикаментозного лечения является необходимым условием лечения больных РЦ в дополнение к АГД (степень достоверности рекомендаций 1В).

5. Пациенты с РЦ должны находиться под тщательным диспансерным наблюдением и получать необходимую нутритивную поддержку, включая парентеральное питание (степень достоверности рекомендаций 1А).

#### Диетотерапия и медикаментозное лечение

**Основным методом лечения целиакии и профилактики ее осложнений в настоящее время является строгая пожизненная АГД.**

Соблюдение диеты предполагает полное исключение из рациона питания продуктов, содержащих глютен или его следы. Принципиально важным является отказ от употребления не только тех продуктов, которые содержат «явный» глютен (хлеб, хлебобулочные и кондитерские изделия, макаронные изделия, пшеничная/манная, ячневая/перловая крупы, булгур, кускус, полба, спельта, тритикале, камут), но и тех, которые содержат «скрытый» глютен, который используется в качестве пищевой добавки в процессе производства (табл. 7) [1].

«Скрытый» глютен могут содержать (зависит от рецептуры производителя) [2]:

- вареные колбасы, сосиски, полуфабрикаты из измельченного мяса и рыбы;
  - многие мясные, рыбные консервы;
  - многие овощные и фруктовые консервы, в том числе томатные пасты, кетчупы;
  - некоторые сорта мороженого, йогуртов, творожные сырки и пасты, мягкие и плавленые сыры;
  - маргарины с глютенсодержащими стабилизаторами;
  - некоторые виды укусов и салатных соусов, майонезов;
  - соевые соусы;
  - многокомпонентные сухие приправы и пряности;
  - концентрированные сухие супы, бульонные кубики, картофельное пюре быстрого приготовления;
  - картофельные и кукурузные чипсы;
  - замороженный картофель-фри;
  - некоторые виды чая, кофе и какао-смеси для быстрого приготовления (быстрорастворимые);
  - кукурузные хлопья при использовании ячменной патоки;
  - имитации морепродуктов – «крабовые палочки», «крабовое мясо»;
  - карамель, соевые и шоколадные конфеты с начинкой, восточные сладости, повидло промышленного производства;
  - некоторые пищевые добавки (краситель аннато Е-160b, карамельные красители Е-150a – Е-150d, мальтол Е-636, изомальтол Е-953, мальтит и мальтитный сироп Е-965);
  - квас, пиво.
- 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. Рекомендованные приемлемые уровни глютена составляют менее 20 ppm (20 мг/кг готового продукта).

В настоящее время спорным остается вопрос о токсичности овса для больных целиакией. Большинство исследователей считают, что авенины овса не токсичны, однако овсяная крупа часто контаминирована примесями других злаков, особенно пшеницы, в связи с чем в России не рекомендуется употребление овса при целиакии [3].

Состав рациона больного целиакией зависит от возраста, тяжести состояния и периода заболевания и строится на основании общих принципов: углеводный компонент составляют за счет переносимых круп, картофеля, бобовых, овощей, фруктов, ягод; белковый и жировой – за счет мяса, яиц, рыбы, молочных продуктов, растительного и сливочного масел [4].

**Необходимо учитывать наличие вторичных нарушений** со стороны органов и систем и дефицитных состояний, которые могут потребовать специализированного питания.

Для течения активного периода целиакии в раннем детском возрасте характерны выраженные диспепсические расстройства и нарушения в состоянии питания, вплоть до развития тяжелой недостаточности питания. Состояние и проведение диетотерапии у таких больных осложняется также частое развитие множественной пищевой непереносимости. Наиболее часто это вторичная лактазная недостаточность (75%), сенсибилизация к белкам коровьего молока (72%), нередко – сенсибилизация к другим пищевым протеинам – рису, банану, белкам куриного яйца и пр.

Приблизительно у 2/3 детей раннего возраста с целиакией в активном периоде наряду с глютеном требуется исключение молочных продуктов и смесей [5]. Заменой молочным продуктам могут служить специализированные смеси на основе высокогидролизированных белков с включением в жировой компонент среднецепочечных триглицеридов (Нутрилак Пептиди СЦТ, Алфар, «Нестле»; Нутрилон-пепти гастро, «Нутриция»; у детей старше 1 года – Пептамен Юниор, «Нестле»). Однако использование указанных продуктов может быть ограничено у больных со сниженным аппетитом вследствие специфических органолептических свойств таких смесей.

При тяжелой гипотрофии необходимо учитывать такие факторы, как резкая анорексия, сниженная толерантность к пищевым нагрузкам. Ребенку первого года жизни назначается диета, содержащая 3–4 г белка и 130–150 ккал на 1 кг фактической массы тела. Питание в активную стадию заболевания проводится согласно принципам диетотерапии детей с гипотрофией.

**Непищевые продукты, содержащие глютен.**

Ряд непищевых продуктов, которые могут попадать в организм человека, могут также содержать глютен, что следует учитывать в повседневной жизни. К таким продуктам относятся клей на почтовых марках и конвертах, некоторые сорта косметики, в том числе губной помады, некоторые сорта зубной пасты и др.

**Лекарственные препараты,** в том числе таблетки, покрытые оболочкой, также могут содержать глютен [3].

**Медикаментозная терапия** при целиакии носит вспомогательный характер, но в ряде случаев может быть жизненно необходимой. В основном она направлена на коррекцию метаболических нарушений, развившихся на фоне синдрома мальабсорбции.

**Коррекция процессов переваривания** проводится назначением препаратов высокоактивных микрокапсулированных панкреатических ферментов. Доза препарата определяется возрастом ребенка, характером питания и выраженностью стеатореи. Начальная доза может составлять 1000 МЕ по липазе на 1 кг массы тела в сутки.

Взрослым, как правило, не назначаются ферменты, содержащие большое количество желчных кислот, такие как Фестал, поскольку они могут усилить диарею. Больным целиакией ферментные препараты необходимо назначать длительными повторными курсами и обязательно в периоды обострения диареи.

При **обострении диареи** широко применяются адсорбенты, нейтрализующие органические кислоты, вяжущие и обволакивающие препараты: белая глина, карбонат кальция, Дерматол, Смекта до еды в виде болтушки. Применение лоперамида (Имодиум) противопоказано.

С целью **восстановления зубиоза** кишечника применяются последовательные курсы антибактериальных препаратов и пробиотиков. Антибактериальные препараты назначаются:

- а) с целью подавления роста любых микроорганизмов в тонкой кишке;
- б) для подавления остаточной флоры в толстой кишке (стафилококков, дрожжей, протеей и т.д.).

При назначении антибактериальных препаратов предпочтение отдается средствам, не нарушающим флору толстой кишки (Альфа Нормикс, Интетрикс, Эрсефурил). Курс лечения 7 дней. Как правило, на фоне применения антибактериальных препаратов диарея уменьшается, что обусловлено улучшением процессов пищеварения липидов вследствие нормализации состава желчных кислот при подавлении бактериального роста в проксимальных отделах тонкой кишки. После курса лечения антибактериальными препаратами применяются пробиотики, способствующие восстановлению нормальной кишечной микрофлоры в толстой кишке. На фоне проводимой терапии у большинства больных отмечается нормализация стула. Наряду с нормализацией стула отмечается положительная динамика в составе микрофлоры толстой кишки: у 2/3 больных исчезают нарушения аэробной флоры, в 1/2 случаев появляется вновь или повышается титр бифидобактерий. В связи с этим целесообразно при рецидивах диареи проведение повторных курсов лечения пробиотиками и пребиотиками.

**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 применяются препараты для энтерального питания. С целью лучшего усвоения белка применяются анаболические гормоны [6].

Лечение **водно-электролитных нарушений** должно быть дифференцированным в зависимости от степени тяжести клинических и лабораторных признаков водно-электролитных расстройств, состояния кислотно-основного баланса. При нарушениях обмена кальция (рахитоподобный синдром, гипокальциемические судороги, остеопения и остеопороз) 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 синдроме пеллагры применяются никотиновая кислота или никотинамид. Парентеральное введение витаминов проводят 2–3 раза в год, обязательно в весенне-осенний период. В остальное время больные получают витаминные препараты внутрь.

При выраженной анемии применяют препараты железа парентерально. В дальнейшем препараты железа пролонгированного действия – внутрь до полной нормализации гемоглобина и содержания ферритина сыровотки крови.

**Применение глюкокортикоидных препаратов** при целиакии показано в случае тяжелого течения заболевания с выраженной белково-энергетической недостаточностью и в качестве заместительной терапии для коррекции надпочечниковой недостаточности. Включение преднизолона в комплексное лечение больных целиакией с тяжелым течением заболевания в сочетании с АГД, коррекцией метаболических нарушений, лечением диареи сокращает сроки лечения, увеличивает частоту полной реабилитации больных, приводит к более длительной клинической ремиссии [7].

**Заключение**

1. Строгая АГД рекомендуется как симптомным (степень достоверности рекомендаций 1А), так и бессимптомным пациентам (степень достоверности рекомендаций 2С).

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

3. В случае тяжелого течения заболевания с выраженной белково-энергетической недостаточностью и в качестве заместительной терапии рекомендовано на-

значение глюкокортикоидов (степень достоверности рекомендаций 1B).

4. Больные с впервые установленным диагнозом целиакии должны быть обследованы и получать симптоматическое лечение дефицитов микронутриентов – железа, кальция, фолиевой кислоты, витамина D, витамина B12 (степень достоверности рекомендаций 2C).

## Профилактика

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 PreventCD (степень достоверности рекомендаций 2A).

## 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 весоростовых 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 пищеварения и щитовидной железы, у девочек старше 12 лет – УЗИ органов малого таза, денситометрия поясничного отдела позвоночника; серологическое обследование [1].

*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 пищеварения и щитовидной железы, УЗИ органов малого таза, колоноскопию и рентгенологическое исследование тонкой кишки (особенно у лиц с сохраняющимися симптомами заболевания), денситометрию поясничного отдела позвоночника; серологическое обследование [2].

*Серологическая диагностика в динамическом наблюдении* за больными целиакией проводится как метод контроля за соблюдением АГД, приверженности диете. Мониторятся следующие серологические показатели: анти-тТГ IgA или, при дефиците IgA, – анти-ДПГ IgG и анти-тТГ IgG. Мониторятся также и все измененные клинические, лабораторные и инструментальные показатели, обнаруженные при первичном обследовании больного.

Частота контрольных исследований на первом году наблюдения и в последующем не регламентируется. Однако существует мнение, что разумная периодичность у взрослых – 1 раз в год [3].

**Необходимость и показание к повторному эндоскопическому/морфологическому исследованию, сроки проведения.** Повторное эндоскопическое исследование с морфологическим исследованием биопсийного материала из двенадцатиперстной кишки в процессе мониторинга больного целиакией рекомендуется проводить в случае недостаточ-

ного клинического ответа или возврата симптомов болезни, несмотря на указания больного о соблюдении АГД в сроки от 6 до 12 мес [4–7]. При этом считается, что полугодовые исследования неоптимальны (главным образом из экономических соображений), чаще рекомендуются ежегодные осмотры с биопсией [8–12]. 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 прошествии 2 лет, однако четко сроки проведения не регламентируются и варьируются от 2 до 5 лет [13–16].

Если уровни антител не уменьшаются в пределах 12 мес, следует убедиться в тщательности соблюдения диеты больным, в частности, надо исключить возможность неосознанного ее нарушения за счет употребления продуктов, которые могут содержать глютен [12]. 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 проводятся в период ремиссии. Подчеркивается необходимость противопневмококковой вакцинации в связи с повышенным риском пневмококковых инфекций (**степень достоверности рекомендаций 2C**).

### Заключение

1. Контрольное серологическое обследование в первый год наблюдения за больным рекомендуется проводить через 6 мес соблюдения АГД, в дальнейшем – с периодичностью 1 раз в год (степень достоверности рекомендаций 1B).

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

3. При отсутствии клинических симптомов от проведения ежегодной ЭГДС с биопсией можно воздержаться (степень достоверности рекомендаций 1C).

4. Проведение повторной биопсии для оценки восстановления СОТК на фоне лечения рекомендуется проводить в сроки от 2 до 5 лет (степень достоверности рекомендаций 1B).

## Исходы и прогноз

Поздняя диагностика значительно увеличивает риск развития серьезных осложнений, таких как онкологические заболевания (в частности, Т-клеточная лимфома тонкой кишки), бесплодие, остеопороз, неврологические нарушения.

При строгом пожизненном соблюдении АГД прогноз благоприятный.

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

Эффект от проводимой диетотерапии у больных целиакией зависит от тщательности соблюдения диеты, 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.