МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ

МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ЦЕЛИАКИЕЙ

Главный внештатный специалист педиатр Минздрава России академик РАН А.А. Баранов

2015 г.

Оглавление

МЕТОДОЛОГИЯ 3

ОПРЕДЕЛЕНИЕ 5

КОД МКБ-10 6

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ 6

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ 6

[КЛАССИФИКАЦИЯ 8](#bookmark9)

[КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА 9](#bookmark12)

[ДИАГНОСТИКА 11](#bookmark15)

[ДИФФЕРЕНЦАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА 16](#bookmark21)

[ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ 16](#bookmark24)

ДИЕТОТЕРАПИЯ, ЛЕЧЕНИЕ 17

ПРОФИЛАКТИКА 20

НАБЛЮДЕНИЕ РЕБЕНКА С ЦЕЛИАКИЕЙ 20

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПРИ УСТАНОВЛЕННОМ ДИАГНОЗЕ ЦЕЛИАКИИ 20

[ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ 21](#bookmark30)

[Список сокращений 21](#bookmark32)

[ЛИТЕРАТУРА 22](#bookmark34)

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ  
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ЦЕЛИАКИЕЙ

Клинические рекомендации разработаны профильной ассоциацией детских специалистов Союз педиатров России, основаны на Рабочем протоколе диагностики и лечении целиакии у детей, обсужденном на XVII Конгрессе детских гастроэнтерологов России, принятом на форуме Санкт-Петербург Гастро 2010 (Москва, Санкт-Петербург 2010) и критериях ESPGHAN; утверждены на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 15 февраля 2015г.

Состав рабочей группы: д.м.н. проф. Боровик Т.Э., д.м.н., проф. Захарова И.Н., д.м.н., проф. Потапов А.С., д.м.н., проф. Бельмер С.В., проф., д.м.н. Хавкин А.И., д.м.н., проф. Ревнова М.О., д.м.н., проф. Корниенко Е.А., д.м.н. проф. Мухина Ю.Г., к.м.н. Дмитриева Ю.А., к.м.н. Рославцева Е.А., к.м.н. Вишнева Е.А., к.м.н. Селимзянова Л.Р.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска - 8 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

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

Методы, использованные для анализа доказательств:

* обзоры опубликованных мета-анализов;
* 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 формулирования рекомендаций: консенсус экспертов. Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points - GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

* Внешняя экспертная оценка.
* Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько 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). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые 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 (А-С) и индикаторы доброкачественной практики (табл. 1) - good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Таблица 1.

**Схема для оценки уровня рекомендаций**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Степень  достоверности  рекомендаций | Соотношение риска и преимуществ | Методологическое качество  имеющихся доказательств | Пояснения по  применению  рекомендаций |
| 1А  Сильная  рекомендация,  основанная на  доказательствах  высокого  качества | 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  преимущественн  ого количества  пациентов без каких-либо изменений и  исключений |
| 1В  Сильная  рекомендация,  основанная на  доказательствах  умеренного  качества | 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 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1С  Сильная  рекомендация,  основанная на  доказательствах  низкого качества | 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 |
| 2А  Слабая  рекомендация,  основанная на  доказательствах  высокого  качества | 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. |
| 2В  Слабая  рекомендация,  основанная на  доказательствах  умеренного  качества | 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. |
| 2С  Слабая  рекомендация,  основанная на  доказательствах  низкого качества | Неоднозначность в  оценке соотношения  пользы, рисков и осложнений; польза может быть  сопоставима с  возможными рисками  и осложнениями. | Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемного клинического опыта или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка  эффекта расценивается как  неопределенная. | Очень слабая  рекомендация; альтернативные подходы могут быть  использованы в равной степени. |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Существует и другое определение (ESPGHAN 2012).

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

Эти определения не противоречат друг другу, однако в последнем подчеркивается системный (полиорганный) характер аутоиммунного процесса при целиакии и необходимость комплексного подхода к ее диагностике.

КОД МКБ-10

K90.0 - Целиакия

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Скрининговые сплошные эпидемиологические исследования, проведенные за последние 25 лет с использованием высокочувствительных серологических методов, свидетельствуют о том, что частота целиакии в странах Европы и Северной Америки достигает 1% (1:100), при этом соотношение между диагностированными и не-

диагностированными случаями составляет 1:5 - 1:13. В клинической картине в настоящее время преобладают малосимптомные и скрытые формы заболевания, что существенно затрудняет процесс постановки диагноза. Поздняя диагностика значительно увеличивает риск развития серьезных осложнений, таких как бесплодие, остеопороз, неврологические нарушения и онкологические заболевания (в частности, Т-клеточная лимфома тонкой кишки). Об увеличении частоты заболевания свидетельствуют исследования, проведенные в странах Ближнего Востока, Северной Африки, Южной Америке, Индии, Австралии и Новой Зеландии.

В нашей стране крупных эпидемиологических исследований до настоящего времени не проводилось. Отдельные данные из регионов свидетельствуют о частоте заболевания от 1:85 в группах риска в Рязани (Стройкова М.В., 2006) до 1,2:1000 в Томске (Кондратьева Е.И., 2007). Предполагаемая частота заболевания в России может составлять 1:100 - 1:250.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Основным этиологическим фактором развития целиакии является белковый компонент клейковины некоторых злаковых культур. Токсичными для больных являются растворимые в этаноле белки эндосперма зерна пшеницы (глиадины), ржи (секалины) и ячменя (хордеины), которые объединены в медицинской литературе общим названием «глютен».

Из рекомбинантного а2-глиадина выделен 33-мерный пептид LQLQPFPQPQLPYPQPQLPYPQPQLPYPQPQPH, идентифицированный как инициатор иммуновоспалительного ответа. Благодаря высокому содержанию пролина, данный полипептид устойчив к воздействию всех желудочных, панкреатических и интестинальных протеиназ; его гомологи присутствуют во всех зерновых, токсичных при целиакии, и отсутствуют в нетоксичных злаках.

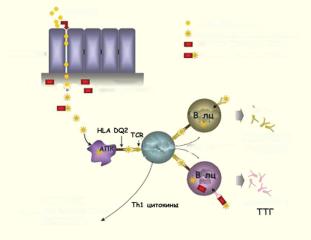
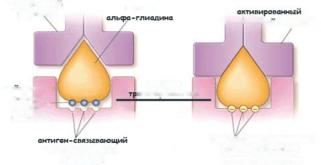
В настоящее время накоплено достаточно данных, позволяющих расценивать целиакию как генетически детерминированное заболевание. Среди ближайших родственников больных частота целиакии составляет 20%, а конкордантность среди монозиготных близнецов достигает 86%.

Доказана ассоциация целиакии с антигенами главного комплекса гистосовместимости человека (MCH II) HLA-DQ2.5 (DQA1\*05, DQB1\*02) и HLA-DQ8 (DQA1\*03, DQB1\*0302), расположенными на 6р21 хромосоме. Гаплотип HLA-DQ2.5 выявляется у 90-95% пациентов, HLA-DQ8 - у остальных 5-10%. Отсутствие в генотипе типичных для целиакии аллелей делает развитие заболевание невозможным.

Центральным событием патогенеза целиакии является связывание пептидов глиадина с HLA-DQ2/DQ8 молекулами для презентации их глютен-специфическим CD4+ Т лимфоцитам с последующим развитием иммуновоспалительного процесса в слизистой оболочке тонкой кишки (СОТК). Важную роль в модификации пептидов глиадина играеттканевая трансглутаминаза-2 (ТТГ), фермент, катализирующий реакцию деамидирования аминокислот с заменой глутамина на глутаминовую кислоту. Под действием тканевой трансглутаминазы в молекуле глиадина формируются отрицательно заряженные эпитопы, что повышает сродство (аффинность) пептидов к соответствующим связывающим участкам молекул DQ2 и DQ8 и способствует прочному соединению HLA молекулы с рецепторами Т лимфоцитов (рис. 1).

Т-клеточный

пептид



Т-клеточный рецептор

рецептор

нейтральные

тканевая

эпитопы

ансглутаминаза

пептидов глиадина

отрицательно заряженные

участок HLA DQ2

остатки в структуре

молекулы

молекулы глиадина

Рис. 1 Презентация пептидов глиадина Т лимфоцитам в составе молекул HLA

Активированные CD4 клетки продуцируют провоспалительные цитокины (IFNy, TNFa, TNFP, IL10, ILip, TGFP), повреждающие эпителиоциты слизистой оболочки кишечника, а также стимулируют В лимфоциты к продукции антител к глиадину, тканевой трансглутаминазе и структурам СОТК (эндомизию), которые попадают в системную циркуляцию и могут быть выявлены при проведении серологического исследования (рис. 2).

**глютен**

пептиды глиадина

деамидированные пептиды глиадина

тканевая трансглутаминаза

энтероциты

**продукция**

комплекс глиадина и ТТГ

тканевая

трансглутаминаза

**CD4+ Т лц**

***ГУ***

**антитела к**

ТИ2 цитокины **глиадину**

**антитела к**

**провос палительных**

**цитокинов**

Рис. 2 Патогенез целиакии.

Образующиеся иммунные комплексы могут быть выявлены как в слизистой оболочке тонкой кишки, так и в других органах и тканях, включая печень, головной мозг и

периферические нервы, лимфатические узлы, почки, кожу, что обуславливает многообразие (системность) клинических проявлений целиакии.

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:

* типичную целиакию, характеризующуюся наличием в клинической картине

симптомов мальабсорбции: хронической диареи, истощения, «дефицитных» симптомов как следствие 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.

При типичной и атипичной форме заболевания гистологическая картина характеризуется наличием атрофической энтеропатии, а в сыворотке крови определяется повышенный уровень специфических антител.

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 выделяют 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 безглютеновую диету, но продолжить наблюдение, с проведением повторной биопсии в случае появления симптоматики (2С).

Рефрактерная целиакия характеризуется отсутствием ответа (клинического, серологического, морфологического) на безглютеновую диету. Рефрактерная форма целиакии (при безусловном исключении нарушений безглютеновой диеты) совершенно не характерна для детей и требует продолжения диагностического поиска.

Следует отметить, что выделение «первичной» и «вторичной» целиакии, а также «синдрома целиакии» категорически невозможно. Целиакия - всегда первичное заболевание, на сегодняшний день не поддающееся радикальному излечению. Вышеперечисленные термины путают врача и пациента, оставляя возможность излечения от целиакии и, как следствие, могут стать причиной отмены безглютеновой диеты.

Выделяют периоды заболевания: латентный, клинической манифестации (активный), ремиссии, декоменсации.

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

Активный период (период клинической манифестации).

Период неполной ремиссии (начальная ремиссия) наступает, как правило, спустя 3 - 6 месяцев после назначения строгой безглютеновой диеты; 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 безглютеновой диеты и характеризуется отсутствием специфических антител и нормализацией морфологической структуры слизистой оболочки тонкой кишки.

При несоблюдении безглютеновой диеты заболевание вновь переходит в активный период (декомпенсации).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Наиболее яркие симптомы заболевания, как правило, отмечаются у детей первых лет жизни, при этом в клинической картине доминируют гастроинтестинальные проявления (табл. 3).

Таблица 3.

**Клинические проявления целиакии у детей раннего возраст**а

|  |  |
| --- | --- |
| Гастроинтестинальные симптомы | * боли в животе * диарея, обильный зловонный стул * стеаторея * метеоризм, увеличение живота * рвота * стойкие запоры * нарушение аппетита |
| Неспецифические симптомы | * задержка физического развития * потеря в весе * мышечная гипотония * апатия, негативизм |

В типичном случае целиакия манифестирует через 1,5 - 2 месяца после введения в рацион питания ребенка глютенсодержащих продуктов (сухарики, хлеб, сушки, баранки, манная (пшеничная) каша, мультизлаковая каша). Иногда манифестация целиакии у детей происходит после перенесенных инфекционных заболеваний (кишечных или респираторных инфекций), однако часто заболевание начинается без видимой причины.

Клинические симптомы целиакии появляются, в большинстве случаев, постепенно. Появляется свойственный для целиакии обильный пенистый, жирный, зловонный стул, нарушение аппетита, беспричинная рвота, потеря массы тела. Родители обращают внимание на нарушения поведения - появляется раздражительность, негативизм, апатия, нарушается сон, исчезает интерес к окружающему.

Старшие дети жалуются на боли в животе, которые чаще имеют непостоянный, «тупой» характер и локализуются преимущественно в околопупочной области. У подростков и взрослых пациентов в клинической картине часто доминируют внекишечные проявления (табл. 4).

Таблица 4

Клинические проявления целиакии у детей старшего возраста

* хроническая усталость

Неспецифические симптомы

* слабость, утомляемость

|  |  |
| --- | --- |
|  | • раздражительность |
| Г астроинтестинальные симптомы | * рецидивирующие боли в животе * вздутие живота * тошнота * запоры * повышение печеночных трансаминаз |
| Изменения со стороны кожи и слизистых | * герпетиформный дерматит * алопеция * витилиго * атопический дерматит * афтозный стоматит, хейлиты |
| Изменения со стороны костной системы | * боли в костях * остеопороз, остеомаляция, повторные переломы * артриты, боли в суставах * множественный кариес, дефект зубной эмали * низкий рост |
| Гематологические проявления | * рефрактерная к терапии железодефицитная или В12 дефицитная анемия * кровотечения |
| Неврологические проявления | * головные боли * нарушения сна * депрессия * полинейропатия * атаксия |
| Нарушения репродуктивной функции | * задержка полового развития * женское и мужское бесплодие * привычное невынашивание беременности, спонтанные аборты, мертворождения |

В клинической картине целиакии не имеется ни одного симптома, который бы встречался у 100% больных, что может привести к диагностическим ошибкам.

При диагностике целиакии необходимо помнить о высокой частоте ее ассоциации с рядом аутоиммунных и генетических заболеваний (табл. 5).

Таблица 5

**Ассоциированные с целиакией заболевани**я

|  |  |
| --- | --- |
| Заболевания эндокринной системы | Сахарный диабет I типа  Аутоиммунные заболевания щитовидной железы  Болезнь Аддисона  Нарушения репродуктивной функции |
| Неврологические заболевания | Мозжечковая атаксия  Нейропатия  Эпилепсия |
| Заболевания сердечно-сосудистой  системы | Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия Аутоиммунный миокардит |
| Заболевания гепатобилиарной  системы | Первичный билиарный цирроз  Аутоиммунный гепатит  Аутоиммунный холангит  Синдром Шегрена |
| Хромосомные аномалии | Синдром Дауна  Синдром Шерешевского-Тернера  Синдром Вильямса |
| Другие заболевания | Ревматоидный артрит |

Болезнь Крона Язвенный колит Селективный дефицит IgA

Пациенты с аутоиммунными и эндокринологическими заболеваниями должны быть отнесены в группу риска по развитию целиакии и нуждаются в проведении скрининговых серологических исследований (1А).

Своевременное выявление целиакии и назначение безглютеновой диеты может предотвратить как прогрессирование основного заболевания, так и развитие тяжелых необратимых осложнений целиакии, включая Т-клеточную лимфому и другие виды злокачественных новообразований (аденокарцинома желудка и кишечника, сквамозный рак пищевода).

ДИАГНОСТИКА

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

При проведении серологической диагностики целиакии рекомендуется использовать три вида антител:

* к тканевой трансглутаминазе,
* к эндомизию,
* к деамидированным пептидам глиадина.

Диагностически значимым является выявление антител класса IgA, образующихся в слизистой оболочке. Учитывая, что с целиакией в 5-10% случаев ассоциирован селективный дефицит иммуноглобулина A, общий уровень IgA должен обязательно определяться при первичном серологическом обследовании. В случае выявлении низкого уровня общего IgA, дальнейшее серологическое обследование должно строиться на определении специфических антител класса IgG.

Антитела к тканевой трансглутаминазе (anti-tTG) определяют иммуноферментными методом (ELISA). Метод характеризуется высокой чувствительностью (98%). Специфичность метода ниже, что связано с возможностью повышения антител к тканевой трансглутаминазе у пациентов с аутоиммунными и онкологическими заболеваниями, патологией печени и сердечно-сосудистой системы, у детей с персистирующей герпетической инфекцией, распространенным атопическим дерматитом.

Определение антител к тканевой трансглутаминазе является в настоящее время методом выбора при проведении скрининговых исследований с целью отбора пациентов для дальнейшего эндоскопического обследования (1А).

Антитела к эндомизию (EMA) в качестве своего субстрата также имеют тканевую трансглутаминазу, расположенную в межклеточном веществе, окружающем гладкомышечные элементы собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки. EMA определяются методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием в качестве субстрата тканей пищевода обезьян или пуповины человека. Метод полуколичественный, имеет высокую чувствительность и специфичность, однако требует специального оборудования, а оценка результатов исследования является субъективной и зависит от квалификации специалистов.

Ранее в диагностике целиакии широко использовались антиглиадиновые антитела (AGA). В настоящее время показано, что антитела к глиадину могут появляться у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, различными вариантами пищевой аллергии и др. Ввиду недостаточной специфичности метода, а также низкой прогностической ценности положительных и отрицательных результатов, определение уровня АСА в настоящеевремя не рекомендуется в комплексе диагностических мероприятий при подозрении на целиакию (1А).

Более специфичным маркером целиакии, по сравнению с AGA, могут быть антитела к деамидированным пептидам глиадина (aDPG). Антитела к деамидированным пептидам глиадина по чувствительности и специфичности не превосходят anti-tTG и EMA (1В). Для детей младше 2 лет определение антител к тканевой к тканевой трансглутаминазе должно сочетаться с определением антител к деамидированным пептидам глиадина (1В).

Для экспресс-диагностики целиакии в настоящее время разработаны быстрые тесты (POC tests), позволяющие в течение 10 минут оценить уровень антител к тканевой трансглутаминазе в капиллярной крови пациентов. В качестве субстрата для определения антител данный метод использует собственную трансглутаминазу, находящуюся в эритроцитах крови.

Обязательным требованием является проведение серологической диагностики до назначения лечебной диеты ребенку на фоне употребления обычного количества глютенсодержащих 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 (1А).

Морфологическая диагностика

Для постановки диагноза целиакии положительные результаты серологического исследования должны подкрепляться результатами гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки (1А). Для выполнения качественного морфологического исследования в ходе эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) необходимо произвести забор, как минимум, 4 биоптатов из луковицы и нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки, учитывая, что повреждение слизистой при целиакии может носить неоднородный характер, а в ряде случаев атрофические изменения наблюдаются только в луковице двенадцатиперстной кишки (1А).

Заподозрить целиакию при проведении эндоскопического исследования можно на основании таких макроскопических признаков, как уплощение или исчезновение циркулярных складок слизистой двенадцатиперстной кишки, появление поперечной исчерченности складок, ячеистого рисунка или микронодулярной структуры слизистой (рис.

3).

Нормальная

структура

слизистой

Исчезновение

циркулярных

складок

(Spado **С** **,** 2008)

Поперечная

исчерченность

складок

(Spada **С** **,** 2008)

Ячеистый рисунок слизистой (Spada С , 2008)

Микронодулярная

структура

слизистой

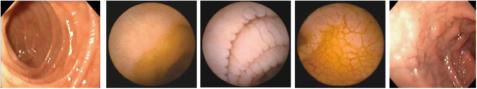


Рис. 3 Эндоскопические признаки целиакии

Однако, макроскопическая картина слизистой 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 слизистой - конфокальной эндоскопии.

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



Комплекс морфологических изменений слизистой тонкой кишки, свойственных целиакии, включает: увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ), различную степень атрофии ворсинок и гиперплазию крипт.

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 тип (Marsh 1) - «инфильтративный», 2 тип (Marsh 2) - «гиперпластический» и 3 тип (Marsh 3) - «деструктивный» (рис. 4).

Marsh 1

Marsh 2

Marsh 3

деструктивным

инфильтративным

гиперпластическим

Рис. 4. Типы повреждения слизистой по классификации Marsh M. (1992)

В 1999 году Oberhuber G. предложил модификацию классификации Marsh, указав на необходимость определения количества межэпителиальных лимфоцитов (в пересчете на 100 эпителиальных клеток), а также выделения 3 степеней атрофических изменений. Гистологическая классификация Marsh-Oberhuber используется в диагностике целиакии до настоящего времени и включает в себя 5 типов повреждений СОТК (табл. 6, рис. 5).

Таблица 6

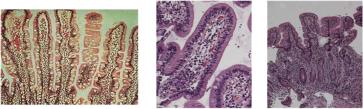
Гистологическая классификация целиакии Marsh^berhuber (1999)

Норма

Marsh 1 увеличение количества МЭЛ (Е Pilozzi, 2010)

Marsh 2

гиперплазия крипт (Е Pilozzi, 2010)



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

Рис. 5 Гистологическая классификация целиакии Marsh-Oberhuber

Marsh ЗА

Marsh ЗВ

Marsh 3С

умеренная атро<рия

выраженная атрофия

отсутствие ворсинок

(Е Pilozzi, 2010)

(Е Pilozzi. 2010)

(Е Pilozzi. 2010)



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

Выявление при световой микроскопии повышенного количества межэпителиальных лимфоцитов (тип 1 по Marsh-Oberhuber) не может служить основанием для диагностики целиакии и требует проведения дополнительных исследований (иммуногистохимии), результаты которых должны расцениваться в совокупности с клинической картиной заболевания, данными серологических тестов и HLA-типирования (1А).

Сложности интерпретации Marsh 1 типа повреждений связаны с тем, что повышение количества МЭЛ может отмечаться при различных патологических состояниях, в частности: при пищевой аллергии, вирусных кишечных инфекциях, лямблиозе, аутоиммунных заболеваниях, воспалительных заболеваниях кишечника и др. Отличительной особенностью лимфоцитоза при целиакии является то, что большинство клеток несут на своей поверхности специфический Т-клеточный рецептор (TCR уб). Эта особенность используется при проведении иммуногистохимического исследования, позволяющего определить преобладающий тип лимфоцитов в СОТК.

Генетическая диагностика

Генетическое исследование предполагает определение наличия у пациента характерных аллелей HLA-DQ2/DQ8. HLA-DQ2 гетеродимер 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.

Отрицательные результаты генетического типирования имеют высокую прогностическую ценность, позволяя 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 (1В).

HLA-DQ2/DQ8 генотипирование должно использоваться для исключения целиакии, перед принятием решения о необходимости проведения глютеновой нагрузки (1А)

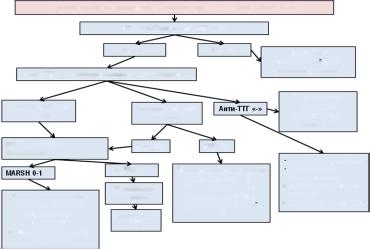
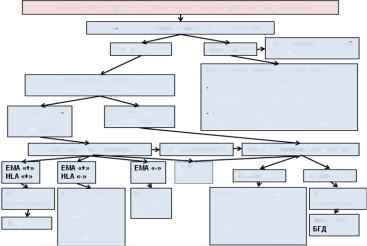
Генетическое типирование может быть использовано для исключения диагноза целиакии в сложных диагностических случаях. Ценность генетических маркеров при этом определяется тем, что они не зависят от того, находится ли пациент в момент исследования на безглютеновой диете или нет.

Принимая во внимание высокую чувствительность и специфичность современных диагностических методов, следует иметь в виду, что на настоящий момент не существует ни одного исследования, которое могло бы со 100% достоверностью подтвердить наличие у пациента целиакии.

В 2012 году рабочей группой ESPGHAN разработан новый протокол диагностики целиакии у детей. Согласно протоколу ESPGHAN, диагноз целиакии может быть установлен

без проведения биопсии детям с наличием характерных симптомов заболевания в

случае повышения концентрации антител к тканевой трансглутаминазе **более 10 норм,** положительном титре антител к эндомизию и наличии у пациента характерных генетических маркеров (рис. 6).



Ребенок или подросток с симптомами, характерными для целиакии

Анти ТТГ IgA ♦ общий уровень IgA в сыворотке

Анти-ТТГ «♦»

Анти-ТТГ «-»

DS целиакии с большой

вероятностью исключен

Дальнейший диагностический поиск:

Направление к детскому

гастроэнтерологу

- дефицит IgA

возрастребенка <2 лет

- недостаточное потребление глютена

Уровень анти  
ТТГ

>10 норм

Уровень анти-ТТГ

«10 норм

АНТИ-ЬМА ♦ HLA DQ2/DQ8

- лечение иммуносупрессантами

наличие ассоциированных заболеваний

- выраженные с-мы мальабсорбции

Нет возможности

ФЭГДС с забором биоптататов

ЕМА «-»

HLA «-»

HLA «♦»

MARSH 0-1

MARSH 2-3

DS целиакии

подтвержден

БГД

Ложно «-» HLA ?

Рассмотреть

возможность

ФЭГДС с

забором

Ложно

«♦» анти

ТТГ?

Ложно «♦» серология?

Ложно «-» биопсия?

Потенциальная

целиакия?

Контроль серологии/HLA/

DS целиакии

подтвержден

Назначение

морфологии

биоптатов

Рис. 6 Алгоритм диагностики целиакии у детей и подростков с характерными симптомами заболевания (анти-ТТГ - антитела к тканевой трансглутаминазе, EMA - антитела к эндомизию, БГД - безглютеновая диета)

Учитывая доказанную связь целиакии с рядом аутоиммунных и онкологических заболеваний и возможный эффект безглютеновой диеты в отношении профилактики их развития, для людей из групп риска, не имеющих симптомов (в том числе родственников 1 ступени из семей больных целиакией), экспертами ESPGHAN разработан отдельный протокол диагностики (рис. 7).

Группа риска по развитию целиакии при отсутствии симптомов

HLA DQ2/DQ8 (± анти-ТТГ IgA)

HLA «♦»

HLA «-»

Отсутствует

генетический риск

Анти-ТТГ IgA ♦ общий уровень IgA в сыворотке

развития целиакии

DS целиакиис

Уровень анти-ТТГ  
>3 норм

Уровень анти-ТТГ  
<3 норм

большой

вероятностью

исключен

ФЭГДС с забором

ЕМА «♦»

ЕМА «-»

биоптататов

ложно «-» серология?

MARSH 2-3

Транзиторное повышение

дефицит IgA?

или ложно «♦» ТТГ?

- недостаточное

Ложно «♦» серология?

Ложно «-» биопсия?

Потенциальная

DS целиакии

подтвержден

Назначение

Ложно «-» биопсия?

Контроль анти-ТТГ в

динамике на обычной

диете

потребление глютена?

- лечение

иммуносупрессантами?

целиакия?

БГД

Контроль серологии/HLA/

морфологии

Рис. 7 Алгоритм диагностики целиакии у бессимптомных пациентов из группы риска (анти-ТТГ - антитела к тканевой трансглутаминазе, EMA - антитела к эндомизию, БГД - безглютеновая диета)

Провокационный тест (нагрузка глютеном)

Как видно из представленных схем, современные протоколы диагностики целиакии не включают в себя проведение повторных морфологических исследований, а также выполнение нагрузки глютеном.

Однако на практике приходится сталкиваться с пациентами, которым безглютеновая диета была начата при отсутствии серологического и морфологического подтверждения, или результаты первичного обследования позволяют усомниться в правильности диагноза. В таких случаях выполнение нагрузки глютеном является единственным способом верифицировать диагноз. Перед проведением нагрузки целесообразно проведение генетического исследования - отрицательные результаты теста делают невозможным развитие целиакии и исключают необходимость проведения провокации.

Выполнение провокационного теста требует обязательного проведения двух эндоскопических исследований с забором биопсий: первое - на фоне безглютеновой диеты, второе - при появлении клинических симптомов заболевания на фоне употребления в пищу глютенсодержащих продуктов или через 6 месяцев при отсутствии признаков рецидива заболевания. Нагрузку глютеном рекомендуют проводить, подсыпая глютеновый порошок в пищу и не давать 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 мы рекомендуем давать пациенту ежедневно 1 порцию (примерно 250 г) манной каши или вермишели.

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

ДИФФЕРЕНЦАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

1. Заболевания, проявляющиеся синдромом мальабсорбции: муковисцидоз, синдром Швахмана-Даймонда, недостаточность панкреатической липазы, аутоиммунная энтеропатия, врожденная лимфангиоэктазия кишечника (синдром Вальдмана), а-бета- липопротеинемия, недостаточность трипсин-энтерокиназы.
2. Задержка роста и развития ребенка: гипофизарный нанизм, синдромальные формы низкорослости.
3. Гастроинтестинальная форма пищевой аллергии к пшенице.

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

1. Целиакия, симптомная (типичная) форма, период манифестации; белково­энергетическая недостаточность питания (кахексия); синдром экссудативной энтеропатии
2. Целиакия, симптомная, период манифестации, железодефицитная анемия
3. Целиакия, симптомная, остеопения.
4. Инсулин-зависимый сахарный диабет. Целиакия.
5. Аутоиммунный тиреоидит. Целиакия.

ДИЕТОТЕРАПИЯ, ЛЕЧЕНИЕ

Единственным методом лечения целиакии и профилактики ее осложнений в настоящее время является строгая пожизненная безглютеновая диета. Строгая безглютеновая диета рекомендуется как симптомным (1А), так и бессимптомным пациентам (2С).

Включение очищенного овса в диету больному целиакией должно проводиться под строгим контролем (1В).

Больные целиакией должны находиться под наблюдением диетолога, имеющего опыт ведения данного заболевания (1В).

Больные с впервые установленным диагнозом целиакии должны быть обследованы и получать лечение в отношении дефицитов микронутриентов (железа, кальция, фолиевой кислоты, витамина Д, витамина В12) (2С).

В основе элиминационной диетотерапии лежит полное исключение из рациона питания продуктов, содержащих глютен или его следы. Принципиально важным является отказ от употребления не только тех продуктов, которые содержат «явный» глютен (хлеб, хлебобулочные и кондитерские изделия, макаронные изделия, пшеничная/манная, ячневая/перловая крупы, булгур, кус-кус, полба, спельта, тритикале, камут), но и тех, которые содержат «скрытый» глютен, который используется в качестве пищевой добавки в процессе производства (таблица 7).

Таблица 7

Глютен-содержащие продукты и блюда, которые следует исключить из рациона **питания при целиакии**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 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  молочные  смеси | “Здоровье” с пшеничной мукой |  |  | Смеси «Малыш», «Малютка 2 плюс» и «Малыш» с овсяным отваром или мукой |
| 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 | Хлеб, сушки, сухари, печенье, бублики, баранки, соломка, хлебцы, сдоба, выпечка, | Ржаной хлеб, лепешки,  сухари | Ячменные  лепешки;  кондитерские  изделия | Овсяное печенье. Хлеб «Геркулес» |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| изделия | торты, блины и пироги и  др. |  | с ячменной патокой |  |
| 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 |

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

* вареные колбасы, сосиски, полуфабрикаты из измельченного мяса и рыбы;
* многие мясные, рыбные консервы;
* многие овощные и фруктовые консервы, в т.ч. томатные пасты, кетчупы;
* некоторые сорта мороженого, йогуртов, творожные сырки и пасты, мягкие и плавленые сыры
* маргарины с глютен содержащими стабилизаторами;
* некоторые виды уксусов 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-160Ь, карамельные красители Е-150а - E-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.

Вопрос о токсичности овса для больных целиакией остается открытым. Наиболее распространено мнение, что авенины овса не токсичны, однако овсяная крупа часто контаминирована примесями других злаков, особенно пшеницы, в связи с чем в российских условиях следует рекомендовать исключение овса из диеты больных целиакией (2С).

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.

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

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 диспептические расстройства и нарушения в состоянии питания, вплоть до дистрофии. Состояние и проведение диетотерапии у таких больных осложняет 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. Заменой молочным продуктам могут служить специализированные смеси на основе высоко гидролизованных белков с включением в жировой компонент среднецепочечных триглицеридов (Нутрилак Пептиди СЦТ, Инфаприм; Алфаре, Нестле; Нутрилон-пепти гастро, Нутриция; у детей старше 1 года - Пептамен Юниор Нестле). Однако использование указанных продуктов может быть ограниченно 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 т.ч. губной помады, некоторые сорта зубной пасты и др.

Лекарственные препараты также могут содержать глютен, в т.ч. таблетки покрытые оболочкой.

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

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

На фоне выраженной диареи могут назначаться адсорбенты-мукоцитопротекторы.

Применение лоперамида противопоказано.

При необходимости проводится коррекция нарушений кишечной микрофлоры.

При железодефицитной анемии назначают препараты железа и фолиевой кислоты.

При нарушениях обмена кальция (рахитоподобный синдром, гипокальциемические судороги, остеопения) назначают препараты кальция и витамина Д.

Нарушения белкового и водно-электролитного обмена требуют посиндромной парентеральной коррекции. В тяжелых случаях требуется кратковременное проведение парентерального питания.

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

ПРОФИЛАКТИКА

Не разработана. Существовавшие до последнего времени представления, что продолжительное грудное вскармливание, введение глютен-содержащего прикорма в малых дозах на фоне грудного вскармливания в возрасте «окна толерантности» (4-6 месяцев) или отсроченное введение глютена снижают частоту возникновения целиакии, опровергнуто в ходе ряда многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в частности, проекта PreventCD (2A).

НАБЛЮДЕНИЕ РЕБЕНКА С ЦЕЛИАКИЕИ

Дети с тяжелыми проявлениями синдрома мальабсорбции (выраженные степени белково-энергетической недостаточности, нарушения водно-электролитного обмена) нуждаются в госпитализации в стационар гастроэнтерологического профиля для проведения полной диагностической программы, коррекции метаболических нарушений, проведения энтерального/парентерального питания, подбора индивидуального варианта безглютеновой диеты, реабилитационных мероприятий. Длительность первичной госпитализации может составлять 14-21 день и более.

Детям с малосимптомным течением целиакии диагностическая программа с комплексом терапии и оценкой эффективности безглютеновой диеты может проводиться в гастроэнтерологическом стационаре / дневном стационаре (длительность госпитализации 7 - 14 дней).

Больным с моносимптомным/бессимптомным течением целиакии комплекс первичной диагностики, при наличии диагностических возможностей (проведение ЭГДС, серологическая диагностика, HLA-типирование) может быть осуществлен в амбулаторных условиях.

Тактика динамического наблюдения определяется тяжестью течения заболевания.

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПРИ УСТАНОВЛЕННОМ ДИАГНОЗЕ ЦЕЛИАКИИ

Срок наблюдения: пожизненно.

Ведение больного осуществляет детский гастроэнтеролог и сертифицированный диетолог.

Кратность наблюдения: после установки диагноза в течение первых двух лет - 1 раз в 6 месяцев, 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, 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. По показаниям проводится ЭГДС с биопсией СОТК, консультации специалистов (эндокринолога, стоматолога, остеолога, психолога и пр.).

Серологическое исследование (IgG, IgA, анти-ТТГ, AGA) рекомендуется повторять ежегодно с целью объективного контроля за соблюдением БГД.

Эндоскопическое/гистологическое обследование проводится при первом поступлении, в активном периоде заболевания и через 12-18 месяцев после первого обследования в случае клинической ремиссии, а также при ухудшении состояния больного. В случае стойкой ремиссии при установленном диагнозе целиакии, подтвержденном морфологически/гистологически, проведение повторных ЭГДС/биопсий является необоснованным.

Родственникам больного рекомендуется провести серологическое исследование, а в случае выявления повышенных уровней специфических антител - провести полный комплекс обследования, включая эндоскопическое и гистологическое исследования.

Противорецидивное лечение: пожизненная строгая безглютеновая диета является залогом нормализации строения и функций тонкой кишки, устранения обменных нарушений, обеспечения нормальных темпов физического, психического и полового развития ребенка. Дополнительное медикаментозное лечение проводится по индивидуальным показаниям.

Профилактические прививки: проводятся в период ремиссии. Подчеркивается необходимость противопневмококковой вакцинации в связи с повышенным риском пневмококковых инфекций (2С).

Дополнительное медикаментозное лечение проводится по индивидуальным показаниям.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

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

При строгом пожизненном соблюдении безглютеновой диеты прогноз благоприятный.

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

Список сокращений

aDPG, anti-DPG - антитела к деамидированным пептидам глиадина AGA (АГА) - антитела к глиадину

Anti-tTG, анти-ТТГ - антитела к тканевой трансглутаминазе EMA - антитела к эндомизию

ESPGHAN - European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Европейское общество педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания.

HLA - (Human Leucocyte Antigens)— группа [антигенов](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%B3%D0%B5%D0%BD) [гистосовместимости,](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%BE%D1%81%D0%BE%D0%B2%D0%BC%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BC%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C) [главный](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%BB%D0%B0%D0%B2%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%BF%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%81_%D0%B3%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%BE%D1%81%D0%BE%D0%B2%D0%BC%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BC%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8) [комплекс гистосовместимости](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%BB%D0%B0%D0%B2%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%BF%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%81_%D0%B3%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%BE%D1%81%D0%BE%D0%B2%D0%BC%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BC%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8) (MHC) у людей.

IgA - иммуноглобулины класса А IgG - иммуноглобулины класса G

POC-test (Point of Care Test) - «быстрый тест» - тест- полоска для определения антител к тканевой трансглутаминазе в капиллярной крови БГД - безглютеновая диета

МЭЛ, IEL’s - межэпителиальные (интраэпителиальные) лимфоциты СОТК - слизистая оболочка тонкой кишки

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельмер С.В., Мухина Ю.Г., Гасилина Т.В. и соавт. Проект рабочего протокола диагностики и лечения целиакии у детей. Вопросы детской диетологии. 2004. N1. С.92-99.
2. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., Андрюхина Е.Н., Дмитриева Ю.А. Дзебисова Ф.С. Целиакия у детей: решенные и нерешенные вопросы этиопатогенеза. Вопросы современной педиатрии. 2011.Т.10. №4. с.30-35
3. 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, Т. 3. № 6. С. 52-58
4. 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. С. 39-44
5. Ревнова М.О. Целиакия у детей - новый взгляд на старую проблему. РМЖ, 2008. т.16. №18. с.1209-1212
6. Auricchio R, Tosco A, Piccolo E, Galatola M, Izzo V, Maglio M, Paparo F, Troncone R, Greco L. Potential celiac children: 9-year follow-up on a gluten-containing diet. Am J Gastroenterol. 2014 Jun;109(6):913-21
7. Catassi C., Fasano A. Celiac disease. Current opinion in Gastroenterology 2008, 24:687-691,
8. Codex Alimentarius Commission of FAO/WHO. Draft revised standard for foods for special dietary use for persons intolerant to gluten, FAO/WHO, Geneva 30 June-4 July 2008.
9. European Society for Pediatric Gastroenterology,Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. JPGN 2012;54: 136-160
10. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology,Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;40:1-19,
11. Johnson A.N., Skaff A.N., Senesac L. Medication and Supplement Use in Celiac Disease. US Pharmacist. 2014;39(12):44-48.
12. Koskinen O, Collin P, Korponay-Szabo I et al. Gluten-dependent small bowel mucosal transglutaminase 2-specific IgA deposits in overt and mild enteropathy coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008 Oct;47(4):436-42.
13. Lammi A, Pekka Arikoski P, Satu Simell S, et al. Antibodies to Deamidated Gliadin Peptide in Diagnosis of Celiac Disease in Children. JPGN 2015; 60(5): 626-31
14. Lewis N. Scott B. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther. 2010 Jan;31(1):73-81,
15. Lundin K.E.A, Ludvig M. Sollid LM. Advances in Coeliac Disease. Curr Opin Gastroenterol. 2014;30(2): 154-162
16. Marsh MN. Mucosal pathology in gluten sensitivity. In: Michael N Marsh, editor. Coeliac Disease. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992:136-191
17. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999. 11 (10): 1185-94.
18. Oxentenko A.S. Murray J.A. Celiac Disease: Ten Things That Every Gastroenterologist Should Know. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 13(8): 1396-1404.
19. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. The American Journal of Gasrtoenterology 2013; 108: 656-676
20. Shan, L., Molberg O., Parrot I., 2002. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. Science 297: 2275-2279
21. Sollid LM, Jabri B. Celiac disease and transglutaminase 2: a model for posttranslational modification of antigens and HLA association in the pathogenesis of autoimmune disorders. Curr Opin Immunol. 2011 Dec;23(6):732-8
22. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, et al. Randomized Feeding Intervention in Infants at High Risk for Celiac Disease. N Engl J Med 2014; 371:1304-131 5.