

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
КАФЕДРА ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ И НУТРИЦИОЛОГИИ

Ю.В. Горгун, А.С. Портянко, Ю.Х. Мараховский

## Диагностика и лечение целиакии

Учебно-методическое пособие

Минск  
2006

Авторы: доцент кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии БелМАПО Ю.В. Горгун; ассистент кафедры патологической анатомии БГМУ А.С. Портянко; заведующий кафедрой гастроэнтерологии и нутрициологии БелМАПО, профессор Ю.Х. Мараховский

Рецензенты: д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики БелМАПО Н.Н. Силивончик; к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики БелМАПО Ю.И. Рогов

УДК 616.34-07-08

ББК 54.133я7

Г67

В учебно-методическом пособии со стандартизованных позиций освещены вопросы клинической, лабораторной и морфологической диагностики целиакии – энтеропатии, вызванной глютеном. Описаны варианты проявления заболевания, его осложнения, представлена клиническая и гистологическая классификация его форм. Изложены принципы лечения целиакии, а также наблюдения за состоянием пациентов в динамике.

Пособие предназначено для врачей-гастроэнтерологов, терапевтов, педиатров, морфологов.

## Введение

Целиакия – это заболевание тонкой кишки, обусловленное генетически детерминированной непереносимостью пищевого глютена (белка злаковых растений) и характеризующееся развитием атрофии ворсинок, реагирующей на исключение глютена (Parnell N.D., Ciclitira P.J., 1999).

Синонимы: глютенная энтеропатия, нетропическая спру, болезнь Ги-Гертера-Гейбнера (Gee-Herter-Heubner), идиопатическая стеаторея, кишечный инфантилизм, непереносимость глютена.

Клиническая картина целиакии была впервые описана в 1887 г. S. Gee, но только в 50-х гг. 20 века была установлена ключевая роль злаковых, в частности, пшеницы, в развитии заболевания.

До недавнего времени целиакия считалась достаточно редкой патологией, встречающейся в детском возрасте. Однако исследования последних лет показали, что глютенная энтеропатия может наблюдаться не только у детей, но и у взрослых, причем частота ее среди европейского населения достигает 1%. При этом для лиц, страдающих целиакией, установлено повышение риска развития аутоиммунной патологии (частота аутоиммунных заболеваний повышена до 20%) и онкологических заболеваний (в 10 раз увеличен риск некоторых видов карцином желудочно-кишечного тракта, в 40 раз - риск неходжкинских лимфом). С другой стороны, хорошо известен эффективный метод лечения заболевания – аглютенная диета, назначение которой позволяет не только добиться регрессии клинических проявлений энтеропатии, но и приводит к восстановлению нормальной структуры слизистой оболочки тонкой кишки, предотвращает развитие тяжелых осложнений и ассоциированных с целиакией заболеваний. Однако такой результат возможен лишь при своевременной диагностике целиакии, которая значительно осложняется широким разнообразием проявлений – возможна различная степень выраженности как кишечной симптоматики, так и внекишечных проявлений со стороны различных органов и систем, которые могут доминировать в клинической картине.

Все это характеризует высокую клиническую значимость проблемы целиакии и позволяет считать знание основных принципов ее диагностики и лечения необходимым для врача любой специальности.

Диагностика целиакии основывается на клинических, сероиммунологических и морфологических критериях.

#### Клиническая диагностика

Классическая клиническая картина целиакии характеризуется симптоматикой энтеропатии с синдромом мальабсорбции (нарушенного всасывания): хроническая диарея, полифекалия, метеоризм, снижение массы тела, признаки дефицита витаминов и микроэлементов. Однако такие яркие проявления наблюдаются далеко не во всех случаях. Так, для развития основного классического симптома целиакии – диареи – имеет значение протяженность поражения в тонкой кишке. При поражении только проксимальных отделов диарея, как правило, отсутствует, поскольку сохранившаяся функция дистальной части тонкого кишечника позволяет компенсировать нарушение абсорбции. Поэтому принято выделять типичные и атипичные проявления заболевания (Таблица 1).

Таблица 1 Клинические проявления целиакии

Типичные проявления	
дет и:	<ul style="list-style-type: none"><li>- появление симптомов после введения в диету продуктов на основе злаков;</li><li>- диарея;</li><li>- вздутие живота;</li><li>- рвота;</li><li>- бледность;</li><li>- отеки;</li><li>- задержка роста;</li><li>- дефицит массы тела</li></ul>
взрослые:	<ul style="list-style-type: none"><li>- синдром мальабсорбции:<ul style="list-style-type: none"><li>- диарея;</li><li>- вздутие живота;</li><li>- снижение массы тела;</li><li>- непереносимость молочных продуктов;</li><li>- стеаторея</li></ul></li></ul>
Атипичные проявления	
дет и:	<ul style="list-style-type: none"><li>- задержка полового созревания</li><li>- анемия</li><li>- рецидивирующие боли в животе</li><li>- запор</li><li>- гипертрансаминаземия</li><li>- рецидивирующий афтозный стоматит</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- артралгии</li> <li>- дефекты зубной эмали</li> <li>- нарушения поведения (депрессия, раздражительность, плохая успеваемость в школе)</li> </ul>
взрослые:	
неспецифические:	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- хроническая усталость;</li> <li>- слабость;</li> <li>- утомляемость</li> </ul>
гематологические:	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- анемия (железодефицитная, фолиево-дефицитная, В12-дефицитная);</li> <li>- кровоточивость, склонность к образованию кровоподтеков;</li> <li>- гипоспленизм</li> </ul>
неврологические:	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- периферическая нейропатия;</li> <li>- мозжечковая атаксия;</li> <li>- нейромиопатии;</li> <li>- эпилепсия</li> </ul>
метаболические:	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- боли в костях;</li> <li>- остеопороз, остеомалация;</li> <li>- низкий рост;</li> <li>- признаки дефицита витаминов</li> </ul>
гинекологические:	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- аменорея;</li> <li>- бесплодие;</li> <li>- рецидивирующие выкидыши</li> </ul>
гастроинтестинальные:	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- запоры;</li> <li>- синдром раздраженной кишки;</li> <li>- диспепсия;</li> <li>- гастроэзофагеальный рефлюкс;</li> <li>- гипертрансаминаземия</li> </ul>
психиатрические:	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- депрессия;</li> <li>- психоз;</li> <li>- шизофрения</li> </ul>
дерматологические:	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- атопический дерматит;</li> <li>- алопеция;</li> <li>- фолликулярный кератоз</li> </ul>

другие:	
	- артралгии; - афтозный стоматит

Наличие типичных симптомов энтеропатии или перечисленных атипичных проявлений, патогенез которых неясен либо которые отличаются резистентностью к стандартной терапии, является подозрительным в отношении целиакии и требует ее исключения.

Клиническая картина целиакии может дополняться симптомами заболеваний, ассоциированных с целиакией (Таблица 2).

Таблица 2 Заболевания, ассоциированные с целиакией

<p>Определенная ассоциация: (у лиц, страдающих этими заболеваниями, целиакия встречается в несколько раз чаще, чем в общей популяции)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- герпетиформный дерматит</li> <li>- селективный дефицит IgA</li> <li>- сахарный диабет 1 типа</li> <li>- аутоиммунные заболевания щитовидной железы</li> <li>- синдром Шегрена</li> <li>- микроскопический колит</li> <li>- ревматоидный артрит</li> <li>- синдром Дауна</li> <li>- IgA-нефропатия</li> </ul>
<p>Возможная ассоциация: (взаимосвязь этих заболеваний с целиакией требует дальнейшего изучения)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- аутоиммунный гепатит</li> <li>- первичный билиарный цирроз</li> <li>- воспалительные заболевания кишечника</li> <li>- рецидивирующий перикардит</li> <li>- врожденные пороки сердца</li> <li>- саркоидоз</li> <li>- фиброзирующий альвеолит</li> <li>- системная красная волчанка</li> <li>- васкулит</li> <li>- полимиозит</li> <li>- шизофрения</li> </ul>

У лиц, страдающих заболеваниями из 1-й группы (определенно ассоциированными с целиакией), целиакия встречается в несколько раз чаще, чем в общей популяции, в связи с чем считается обоснованным скрининг таких пациентов на наличие целиакии.

Сероиммунологическая диагностика

Исследование уровня маркеров целиакии в сыворотке крови с целью первичной диагностики заболевания показано в следующих случаях:

- наличие одного или нескольких типичных симптомов целиакии;
- наличие атипичных симптомов целиакии, имеющих неясный генез и/или резистентных к стандартной терапии;
- наличие заболевания, имеющего определенную ассоциацию с целиакией;
- наличие родственников 1-й степени родства, страдающих целиакией.

К сероиммунологическим маркерам целиакии относятся:

- антиглиадиновые антитела (AGA-IgA, AGA-IgG);
- антиретикулиновые антитела (ARA-IgA);
- антиэндомизимальные антитела (EMA-IgA, EMA-IgG);
- антитела к тканевой трансглутаминазе (anti-tTG-IgA, anti-tTG-IgG).

В настоящее время наибольшей популярностью пользуется тестирование на anti-tTG-IgA, проводимое методом иммуноферментного анализа (ELISA). Данный метод характеризуется чувствительностью\* около 95% и специфичностью\*\*, близкой к 100%. Определение EMA-IgA имеет чувствительность 85-98% и специфичность 100%. Исследование уровня AGA-IgA менее информативно, данный тест имеет чувствительность 75-90% и специфичность 82-95%.

Выявление уровней сероиммунологических маркеров, превышающих верхнюю границу нормы для используемых наборов, свидетельствует о высокой вероятности наличия целиакии и является основанием для назначения следующего этапа диагностики – морфологического исследования слизистой оболочки тонкой кишки.

При этом необходимо иметь в виду:

- возможны ложноположительные результаты сероиммунологической диагностики, например, при наличии аутоиммунных заболеваний (в таких случаях, как правило, наблюдается изолированное повышение IgG);
- возможны ложноотрицательные результаты сероиммунологической диагностики:

а) при селективном дефиците IgA (в связи с этим пациентам, клинически подозрительным на наличие целиакии, но имеющим нормальный уровень AGA-IgA или anti-tTG-IgA, рекомендуется исследование уровня общего IgA в сыворотке крови; в случае обнаружения его дефицита необходимо определить AGA-IgG или anti-tTG-IgG либо назначить морфологическое исследование, несмотря на нормальные результаты тестирования AGA-IgA или anti-tTG-IgA),

б) на фоне приема иммунодепрессантов,

в) у детей до двух лет при использовании anti-tTG или EMA,

г) на ранних морфологических стадиях целиакии;

\* Чувствительность – вероятность положительного результата теста в популяции с заболеванием.

\*\* Специфичность – вероятность отрицательного результата теста в популяции без заболевания.

- исследование необходимо проводить до назначения пациенту аглютеновой диеты; нормальные уровни сероиммунологических маркеров, полученные на фоне аглютеновой диеты, не исключают наличия целиакии.

Эндоскопическое исследование тонкой кишки

При подозрении на целиакию показано проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с обязательным осмотром дистальных отделов двенадцатиперстной кишки (ДПК) и, по возможности, проксимального отдела тощей кишки с целью получения материала для морфологического исследования. ЭГДС как таковая не имеет самостоятельного значения в диагностике целиакии, поскольку ее нормальные результаты не исключают заболевания. Тем не менее, в ряде случаев удается выявить эндоскопические признаки, свидетельствующие в пользу целиакии:

- в постбульбарных отделах:
- уплощение или исчезновение складок;
  - фестончатость складок;
  - мозаичный рисунок слизистой;
  - видимый сосудистый рисунок;
- в луковице ДПК:
- зернистость

Данные признаки характеризуются низкой чувствительностью в отношении выявления целиакии, однако их специфичность весьма высока и составляет более 99%. Поэтому при обнаружении хотя бы одного из указанных эндоскопических признаков должна быть взята биопсия дуодено-еюнальной слизистой независимо от показаний, по которым пациент направлялся на исследование.

Проведение биопсии дуодено-еюнальной слизистой оболочки с целью первичной диагностики целиакии показано:

- при положительных результатах серологических тестов на маркеры целиакии;
- в случае наличия клинических симптомов, типичных для целиакии, но отрицательных результатах сероиммунологических тестов;
- при выявлении эндоскопических признаков атрофии дуодено-еюнальной слизистой.

Особенности проведения дуодено-еюнальной биопсии:

- материал должен быть взят не выше, чем из нисходящей части ДПК;
- необходимо взять минимум 3 кусочка из разных точек кишки;
- с целью достижения правильной ориентации гистологического препарата биопсийный материал непосредственно после получения следует уложить на фильтровальную бумагу эпителиальный слоем кверху и лишь потом помещать в раствор формалина (вместе с кусочком фильтровальной бумаги, к которому он фиксирован);
- биопсия должна выполняться до назначения аглютеновой диеты; нормальные результаты гистологического исследования, проведенного на фоне аглютеновой диеты, не исключают наличия целиакии.



## Морфологическое исследование

Морфологическое исследование слизистой оболочки тонкой кишки является «золотым стандартом» диагностики целиакии.

Обязательным условием качественного проведения морфологического исследования является четкое представление о нормальном строении тонкокишечной слизистой оболочки. В норме слизистая оболочка тонкой кишки имеет следующие гистологические характеристики:

- отношение высоты ворсинки к глубине крипты составляет не менее 2:1;
- в собственной пластинке слизистой оболочки содержится довольно большое количество плазматических клеток и лимфоцитов (преобладают плазмоциты), а также единичные нейтрофилы и эозинофилы;
- в эпителии крипт и базальных отделов ворсинок присутствуют единичные межэпителиальные лимфоциты (МЭЛ), при этом нормальное содержание МЭЛ в ворсинках не превышает 30 лимфоцитов на 100 эпителиоцитов;
- в подслизистой оболочке проксимальных отделов ДПК присутствуют Бруннеровы железы.

Следует иметь в виду, что в слизистой оболочке тонкой кишки содержится большое количество иммунокомпетентных клеток, поэтому необходимо избегать гипердиагностики хронических дуоденитов, основанной, как обычно указывается в гистологических заключениях, на «умеренно выраженной лимфо-плазмоцитарной инфильтрации» и присутствии единичных нейтрофилов и эозинофилов в собственной пластинке.

Морфологическая диагностика целиакии производится по биоптатам, полученным из дистальных отделов ДПК или проксимальных отделов тощей кишки. Необходимость забора материала именно из этих областей обусловлена следующими особенностями:

- поражение тонкого кишечника при целиакии начинается именно с его проксимальных отделов (ДПК и тощая кишка);
- в луковице ДПК располагаются Бруннеровы железы, которые могут изменять внешний вид крипт («деформировать»), что может привести к неверной интерпретации препарата;
- банальный кислото-ассоциированный дуоденит встречается преимущественно в проксимальных отделах ДПК.

Таким образом, забор материала из дуодено-еюнальной области позволяет снизить вероятность как ложно-положительных, так и ложно-отрицательных результатов морфологического исследования.

Критерии репрезентативности биоптата:

- биопсия взята из дистальной части ДПК или проксимального отдела тощей кишки – в препаратах отсутствуют Бруннеровы железы;
- имеются как минимум три рядом расположенные срезанные продольно ворсинки и крипты.

Правильная ориентация принципиально важна для определения наличия и степени атрофии слизистой оболочки, которая оценивается по соотношению высоты ворсинки к глубине крипты.

Гистологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии заключаются в следующем:

- повышение инфильтрации эпителия МЭЛ;
- гиперрегенераторная атрофия слизистой оболочки;
- повышение лимфо-плазмоцитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки.

В зависимости от наличия и сочетания признаков гистологическая картина целиакии классифицируется в соответствии с модифицированной системой Marsh, представленной в таблице 3.

Таблица 3 Гистологическая классификация целиакии

Стадия	Гистологические изменения
Marsh I	Повышенная инфильтрация эпителия ворсинок МЭЛ
Marsh II	Повышенная инфильтрация эпителия ворсинок МЭЛ + гиперплазия (удлинение) крипт (соотношение высоты ворсинки к глубине крипты менее 2:1)
Marsh IIIA	Частичная атрофия ворсинок + гиперплазия крипт
Marsh IIIB	Субтотальная атрофия ворсинок + гиперплазия крипт
Marsh IIIC	Тотальная атрофия ворсинок + гиперплазия крипт

Повышенная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки плазматическими клетками и лимфоцитами, хоть и является характерной для целиакии, однако не имеет самостоятельного диагностического значения и может учитываться только при наличии других гистологических признаков заболевания.

Marsh I. Инфильтрация эпителия ворсинок лимфоцитами – самое раннее гистологическое проявление глютеновой энтеропатии. Подсчет лимфо-эпителиального соотношения рекомендуется проводить на иммерсионном увеличении ( $\times 900-1000$ ) в трех участках наиболее выраженной лимфоцитарной инфильтрации эпителия. Принципиально оценивать инфильтрацию МЭЛ именно в эпителии ворсинок, а не в эпителии крипт. Следует воздержаться от оценки МЭЛ в участках поперечного или косого среза ядер энтероцитов.

Инфильтрация эпителия лимфоцитами сохраняется на протяжении всех стадий целиакии, однако на поздних, атрофических, стадиях (Marsh IIIB-C) оценить содержание МЭЛ в эпителии бывает достаточно сложно из-за выраженной регенераторно-дистрофической псевдостратификации эпителия.

Marsh II. Первым проявлением гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки является удлинение крипт – гиперпластическая стадия целиакии. На данной стадии соотношение длины ворсинки к глубине крипты

уменьшается до 1:1. При этом параллельно с удлинением крипт происходит некоторое расширение ворсинок. Инфильтрация эпителия лимфоцитами сохраняется.

Оценка соотношения длины ворсинки к глубине крипты должна производиться только в правильно ориентированном препарате (см. выше).

Marsh III. В последующих, атрофических, стадиях целиакии происходит постепенное укорочение и расширение ворсинок параллельно с углублением крипт (Marsh IIIA) вплоть до полного исчезновения ворсинок (Marsh IIIC). В таких случаях строение слизистой оболочки тонкой кишки напоминает толстую кишку. Характерными для этой стадии также являются изменения поверхностного эпителия, связанные с его повреждением и попыткой регенерации:

- увеличение размеров клеток;
- базофилия цитоплазмы;
- увеличение размеров ядра;
- просветление ядерного хроматина;
- ядра теряют базальную ориентацию (псевдостратификация эпителия);
- размытость и нечеткость щеточной каемки (может вообще исчезнуть).

В случае, если препарат ориентирован неправильно, его оценка может представлять значительные трудности. При описании таких препаратов авторы рекомендуют руководствоваться следующими принципами:

- если в препарате присутствуют, пусть и тангенциально срезанные, но нормальные ворсинки, строение слизистой оболочки можно расценить как нормальное;
- атрофическую стадию целиакии (Marsh III) можно заподозрить при отсутствии в препарате нормальных ворсинок в сочетании с выраженными регенераторно-дистрофическими изменениями энтероцитов (увеличение размеров клеток и их ядер, размытость и нечеткость щеточной каемки, псевдостратификация эпителия).

Однако следует помнить, что неправильная ориентация препарата значительно снижает степень уверенности в морфологическом диагнозе. Важно не допустить гипердиагностики ранних форм целиакии (Marsh I-II), поскольку после назначения в связи с таким гистологическим заключением аглютенной диеты последующая гистологическая и серологическая верификация диагноза может оказаться невозможной.

Алгоритм гистологической диагностики целиакии представлен в приложении 1.

В случае наличия атрофии необходимо провести гистохимическую окраску на выявление коллагена (например, трихромом по Массону) с целью дифференциальной диагностики с коллагенозной спру. При коллагенозной спру наблюдается субэпителиальное избыточное отложение коллагена на фоне тотальной или субтотальной атрофии слизистой оболочки. Коллагеновые массы

при этом имеют неровный нижний край, замуровывают в себя клетки (эритроциты, лимфоциты) и капилляры.

Рекомендуемые варианты гистологических заключений:

1. Микро: Фрагменты слизистой оболочки тонкой кишки обычного строения.

2. Микро: фрагменты слизистой оболочки тонкой кишки с повышенным содержанием МЭЛ в эпителии ворсинок (43 МЭЛ на 100 энтероцитов). Строение ворсинок и крипт не нарушено.

Заключение: данная гистологическая картина может наблюдаться при инфильтративной стадии глютеновой энтеропатии (Marsh I).

3. Микро: фрагменты слизистой оболочки тонкой кишки с выраженной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки, повышенным содержанием МЭЛ в эпителии ворсинок (32 МЭЛ на 100 энтероцитов), отмечается гиперплазия крипт (высота ворсинки : глубина крипты = 1:1).

Заключение: данная гистологическая картина может наблюдаться при гиперпластической стадии глютеновой энтеропатии (Marsh II).

4. Микро: фрагменты слизистой оболочки тонкой кишки с выраженной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки, резко расширенными и укороченными ворсинками, резкая гиперплазия крипт (высота ворсинки : глубина крипты = 0,25:1), в поверхностном эпителии – выраженные дистрофические изменения (псевдостратификация эпителия, размытость щеточной каемки, увеличение ядер и просветление хроматина).

Заключение: данная гистологическая картина может наблюдаться при атрофической стадии глютеновой энтеропатии (Marsh IIIВ).

5. Оценка препарата затруднена в связи с его неправильной ориентацией.

Микро: фрагменты слизистой оболочки тонкой кишки с выраженной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки, ворсинки отсутствуют, в поверхностном эпителии – выраженные дистрофические изменения (псевдостратификация эпителия, размытость щеточной каемки).

Заключение: данная гистологическая картина может наблюдаться при атрофической стадии глютеновой энтеропатии (Marsh III).

Диагноз целиакии считается определенным при наличии положительной морфологической динамики на фоне аглютеновой диеты, поэтому обязательным является сопоставление результатов первичной биопсии с результатами морфологического исследования, выполненного повторно через 6-12 мес. соблюдения диеты. Динамика считается положительной при условии значимого изменения степени атрофии слизистой оболочки: появлении ворсинок, уменьшении глубины крипт, исчезновении признаков дистрофии эпителия вплоть до полной нормализации строения тонкокишечной слизистой

оболочки. У детей, как правило, на фоне строгой аглютеновой диеты восстанавливается нормальное строение слизистой оболочки (этот процесс может занимать до двух лет), однако инфильтрация МЭЛ продолжает сохраняться. У взрослых полного восстановления архитектоники слизистой оболочки может не произойти.

#### Дифференциальный диагноз

Гистологические изменения, характерные для целиакии, также могут наблюдаться и при других заболеваниях тонкой кишки. Так, итраэпителиальный лимфоцитоз без нарушения строения ворсинок кроме целиакии (Marsh I) может наблюдаться и при других состояниях, а именно при

- болезни Крона,
- приеме нестероидных противовоспалительных средств,
- лимфоцитарном или коллагенозном колите,
- аутоиммунных заболеваниях (тиреоидите Хашимото, рассеянном склерозе, псориазе и ревматоидном артрите),
- тропической спру,
- синдроме избыточного роста бактерий

Гистологическая биопсийная дифференциальная диагностика этих заболеваний практически невозможна.

Итраэпителиальный лимфоцитоз в сочетании с различной степенью атрофии слизистой оболочки тонкой кишки может наблюдаться при:

- белок-индуцированной энтеропатии у детей (коровье молоко, соя, рыба, курица),
- аутоиммунной энтеропатии,
- тропической спру,
- лямблиозе ДПК,
- микроспориозе,
- ассоциированной с энтеропатией Т-клеточной лимфоме.

Атрофия слизистой оболочки тощей кишки и дистальных отделов ДПК бывает при:

- болезни трансплантат-против-хозяина,
- цитомегаловирусном энтерите,
- радиационном энтерите,
- коллагенозной спру,
- рефрактерной спру.

Таблица 4 Морфологическая дифференциальная диагностика целиакии

	Отличительные черты
Белок-индуцированные	Большое количество эозинофилов в собственной

Энтеропатия у детей	пластинке слизистой оболочки
Аутоиммунная энтеропатия	Морфологически неотличима от целиакии
Тропическая спру	Не бывает полной атрофии ворсинок
Болезнь трансплантата - против-хозяина (при пересадке костного мозга)	Воспалительный ответ, как правило, отсутствует, основное проявление – выраженный апоптоз эпителия крипт, в тяжелых случаях – «выпадение крипт», отек и изъязвление слизистой оболочки
Радиационный энтерит	То же
Цитомегаловирусный энтерит	То же, а также внутриядерные включения вируса в эндотелии сосудов
Лямблиоз	Микроорганизмы в межворсинчатом пространстве (окраска по Гимзе облегчает их визуализацию)
Микроспоридиоз (ассоциирован со СПИДом)	Обнаружение простейших: маленькие (5 мкм) вакуоли в апикальной цитоплазме энтероцитов на верхушке ворсинок. Обнаружение в обычных гистологических препаратах затруднительно, требуется исследование полутонких срезов (1 мкм), использование электронной микроскопии, а также окраска по Романовскому цитологических мазков
Ассоциированная с энтеропатией Т-клеточная лимфома (осложнение целиакии)	Выраженная инфильтрация стенки кишки атипическими лимфоцитами. Гистология инфильтрата варьирует от мономорфного крупноклеточного, до полиморфного с атипическими лимфоцитами и высокоанапластических опухолей. Часто – изъязвление слизистой оболочки
Рефрактерная спру (осложнение целиакии)	отсутствует положительная динамика на фоне строгой аглютеновой диеты
Коллагеновая спру (осложнение целиакии)	повышенное отложение коллагена в субэпителиальной области (гистохимические окраски)

### HLA-типирование

Более чем у 98% лиц, страдающих целиакией, обнаруживаются гаплотипы HLA-DQ2 или HLA-DQ8 главного комплекса гистосовместимости. Типирование на эти гаплотипы используется в диагностике целиакии и признается наиболее целесообразным у пациентов с сомнительными морфологическими данными или при отрицательных результатах

серологических тестов. Отсутствие HLA-DQ2 или HLA-DQ8 делает диагноз целиакии весьма маловероятным (менее 2%).

#### Клинические варианты целиакии

В зависимости от клинических, серологических и морфологических данных выделяют несколько клинических вариантов целиакии:

#### Явная (классическая) целиакия:

- клиника энтеропатии;
- положительные серологические тесты;
- гиперрегенераторная атрофия (Marsh II-III).

#### Целиакия с атипичными симптомами:

- проявления энтеропатии отсутствуют или минимальны;
- преобладают атипичные проявления;
- положительные серологические тесты;
- гиперрегенераторная атрофия (Marsh II-III).

#### Стертая (скрытая) целиакия:

- клинические проявления отсутствуют;
- положительные серологические тесты;
- гиперрегенераторная атрофия (Marsh II-III).

#### Латентная целиакия:

- клинические проявления отсутствуют;
- положительные серологические тесты;
- положительные генетические маркеры (HLA DQ2/DQ8);
- архитектура слизистой не нарушена;
- увеличено число МЭЛ (Marsh I).

#### Формулировка диагноза

В МКБ-10 целиакия относится к рубрике K90:

K90.0 Целиакия

Глютенчувствительная энтеропатия

Идиопатическая стеаторея

Нетропическая спру

При формулировке клинического диагноза мы рекомендуем указывать клинический вариант заболевания, гистологическую стадию, основной синдром, которым проявляется целиакия, степень тяжести проявлений, осложнения (при их наличии), характер ответа на аглютеновую диету.

Примеры формулировки диагноза:

- 1) Целиакия, стадия Marsh IIВ, классический вариант: энтеропатия с синдромом мальабсорбции тяжелой степени.
- 2) Целиакия, стадия Marsh IIС, с атипичными проявлениями в виде хронической железодефицитной анемии средней степени тяжести.
- 3) Целиакия, стадия Marsh IIIА, скрытый вариант.
- 4) Целиакия, стадия Marsh IIС, классический вариант в виде энтеропатии с синдромом мальабсорбции тяжелой степени, полная клиническая и частичная морфологическая (Marsh IIIА) ремиссия на аглютенновой диете.
- 5) Целиакия, стадия Marsh IIС, осложненная развитием коллагенозной спру с синдромом мальабсорбции тяжелой степени (кахексия, гипопропротеинемия, железодефицитная анемия средней степени тяжести) с наличием вторичной резистентности к аглютенновой диете, частичная клиническая ремиссия на фоне преднизолонотерапии.

#### Динамическое наблюдение

Наличие описанных клинических, серологических и морфологических признаков позволяет поставить диагноз целиакии с достаточно высокой степенью уверенности. Однако для окончательного его подтверждения необходим еще один критерий – положительный эффект на фоне соблюдения строгой аглютенновой диеты (см. далее). Диагноз целиакии считают подтвержденным, если на фоне диеты наблюдаются:

- положительная клиническая динамика (уменьшение выраженности или полное исчезновение жалоб – как кишечных, так и внекишечных, нормализация лабораторных параметров, которые изначально были изменены – гемоглобин, альбумин, трансаминазы, электролиты и др.)
- положительная морфологическая динамика (уменьшение степени выраженности атрофии вплоть до полного восстановления нормальной архитектоники слизистой оболочки).

При динамическом наблюдении за пациентом, которому назначена аглютенновая диета, следует помнить:

- в большинстве случаев положительный эффект диеты начинает проявляться уже в первые 2 недели, однако у ряда больных этот срок может увеличиваться до нескольких недель или даже месяцев;
- может отсутствовать тесная связь во времени между употреблением в пищу глютенсодержащих продуктов и появлением симптоматики;
- отсутствие положительной клинической динамики может быть связано с недостаточно строгим соблюдением диеты. Исключить этот фактор позволяет повторное определение серологических маркеров, которое следует проводить не ранее, чем через 3-6 мес от начала соблюдения аглютенновой диеты. У пациентов без селективного дефицита IgA достаточно тестирования на один из маркеров класса IgA (AGA-IgA, anti-tTG-IgA, EMA-IgA). Нормализация (или, по меньшей мере, значительное снижение) уровней этих маркеров расценивается как показатель адекватности соблюдения диеты.



Слабая динамика указанных маркеров свидетельствует о погрешностях в питании, которые могут допускаться пациентом сознательно или случайно, по незнанию. В последнем случае необходимо рекомендовать больному ведение пищевого дневника, где в течение нескольких недель он должен регистрировать все продукты, употребленные в пищу. Анализ такого дневника позволяет выявить глютенсодержащие продукты и рекомендовать их исключение. Оценку уровней IgG в динамике следует проводить с осторожностью, поскольку их нормализация происходит медленнее и повышенные значения серологических маркеров класса IgG могут сохраняться даже на фоне строгой диеты в течение года и более.

- контрольное морфологическое исследование целесообразно назначать не ранее, чем через 6 мес строгого соблюдения аглютеновой диеты.

#### Провокационный тест с нагрузкой глютеном

Если у пациента, соблюдающего аглютеновую диету, диагноз целиакии является сомнительным, для его уточнения используют провокационный тест с нагрузкой глютеном. Обычно это может потребоваться в случаях, если:

- соблюдение аглютеновой диеты было начато эмпирически до проведения морфологического исследования тонкой кишки и/или получения результатов серологического тестирования на маркеры целиакии;

- диагноз был поставлен в детском возрасте на основании морфологических данных без серологического подтверждения (у детей возможны транзиторные энтеропатии, имитирующие целиакию: белок-индуцированные энтеропатии, обусловленная непереносимостью коровьего молока, сои и др., транзиторная глютенотолерантность, постэнтеритный синдром).

До начала провокационного теста необходимо выполнить серологическое определение маркеров целиакии и морфологическое исследование тонкокишечной слизистой оболочки. Затем пациента просят употреблять ежедневно как минимум 10 г глютена, что соответствует 4 кусочкам хлеба. Через 4-6 недель повторяют серологическое и морфологическое исследование. Появление изменений, характерных для целиакии, рассматривают как подтверждение диагноза. В пользу целиакии свидетельствует также ухудшение/появление симптоматики на фоне употребления глютена. В случаях выраженного ухудшения состояния пациента контрольные исследования проводят раньше и досрочно прекращают провокацию. У детей в качестве глютенотолерантной нагрузки рекомендуется использовать пшеничную муку, которую незаметно подмешивают в пищу ребенка, чтобы не приучать его к вкусу хлеба, от употребления которого, возможно, придется воздерживаться.

Редким осложнением провокационного теста может быть глиадиновый шок – анафилактическая реакция на прием глютена. В таких случаях следует прекратить тест и назначить внутривенно кортикостероиды.

Отсутствие ответа на аглютеновую диету

Об отсутствии ответа на аглютеную диету (резистентность к диете) обычно говорят, если в течение как минимум 6 мес соблюдения диеты не отмечается положительной динамики. Причиной отсутствия улучшения могут быть недостаточно строгое соблюдение диеты (ложная резистентность) или истинная резистентность. В последнем случае различают:

- первичную резистентность – ответа на диету не было изначально. В такой ситуации наличие глютенчувствительности – основного признака целиакии – остается недоказанным и заболевание рассматривается как неклассифицируемая спру, если при тщательном обследовании не выявлено каких-либо признаков в пользу другой патологии кишечника;

- вторичную резистентность – при назначении диеты имела место положительная динамика, однако впоследствии снова возникло ухудшение состояния. Данная картина, как правило, наблюдается при развитии осложнений целиакии.

Возможные варианты реакции на аглютеную диету и их причины представлены в таблице 5.

Таблица 5 Варианты реакции на аглютеную диету

Ответ на диету:		Возможное объяснение
клинический	гист ологический	
да	да	целиакия, диагноз подтвержден
нет	нет	1) ошибочный диагноз целиакии; 2) осложнения целиакии (коллагенозная спру, язвенный еунит, Т-клеточная лимфома кишечника, рефрактерная целиакия); 3) аутоиммунная энтеропатия
да	нет	1) рано проведено контрольное морфологическое исследование, необходимо его повторить через 12 мес с момента начала соблюдения диеты; 2) клинические симптомы обусловлены другой патологией (синдром раздраженной кишки, аллергия к протеинам злаковых)
нет	да	диагноз целиакии подтвержден, однако имеется также сопутствующее заболевание, которое продолжает обуславливать симптомы, например: - непереносимость лактозы; - панкреатическая недостаточность; - микроскопический колит; - избыточный рост бактерий в тонкой

		кишке; - непереносимость других продуктов (фруктозы, сои); - воспалительное заболевание кишечника; - синдром раздраженной кишки. Необходимо дополнительное обследование.
--	--	--

### Прогноз и осложнения целиакии

При своевременном назначении аглютеновой диеты и ее строгом соблюдении прогноз заболевания отличный, показатели качества жизни и уровень дожития пациентов не отличаются от общепопуляционных. Развитие осложнений ассоциировано со значительным ухудшением прогноза.

Коллагенозная спру – это очень редкое заболевание тонкой кишки, характеризующееся субэпителиальным отложением коллагена, атрофией ворсинок и клинической картиной тяжелого синдрома мальабсорбции. Коллагенозную спру считают осложнением целиакии, однако не исключено, что данное заболевание может носить самостоятельный характер и развиваться в отсутствие глютеновой энтеропатии. В редких случаях коллагенозная энтеропатия может отвечать на аглютеновое питание, однако более характерным является резистентность к диете и персистенция как клинической симптоматики, так и морфологических изменений. Прогноз неблагоприятный.

Язвенный еюноилеит – это редкое осложнение целиакии, характеризующееся наличием множественных хронических язв в тонкой кишке. Клинически развитие язвенного еюноилеита характеризуется значительным ухудшением в состоянии пациента (хроническая диарея, боль в животе, снижение веса), возникающим без видимой причины. При рентгенконтрастном исследовании тонкой кишки в пользу данного осложнения свидетельствует сужение тонкого кишечника, сглаживание рельефа слизистой оболочки, появление стриктур. Течение заболевания может осложняться развитием тонкокишечной непроходимости или перфорацией кишки. Язвенный еюноилеит часто ассоциируется с Т-клеточной лимфомой кишечника и поэтому требует ее исключения. Злокачественные опухоли. При целиакии наблюдается повышение риска развития аденокарциномы тонкой кишки (развивается в 80 раз чаще, чем в общей популяции), плоскоклеточного рака пищевода и ротоглотки. У больных целиакией могут развиваться лимфомы – как экстраинтестинальные, так и В- и Т-клеточные лимфомы кишечника. Классическим видом злокачественной опухоли, развивающейся при целиакии, является лимфома тонкой кишки – Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией. Риск развития этого варианта лимфомы повышен в 30-40 раз, ее клинические признаки обычно появляются в возрасте старше 60 лет и заключаются в возобновлении диареи, абдоминальной боли и потери веса.

Клиническая картина может дополняться лихорадкой, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, асцитом, появлением в брюшной полости пальпируемой массы, однако эти симптомы обычно появляются уже на поздних этапах развития опухоли. Лимфома кишечника может манифестировать острой перфорацией, обструкцией или кишечным кровотечением. Подтвердить диагноз иногда позволяет гистологическое исследование биоптатов тонкой кишки, однако нередко для диагностики требуется резекция подозрительного участка кишечной трубки вместе с лимфоузлами, биопсия печени или костного мозга. Опухоль обычно не поддается химиотерапевтическому лечению и быстро приводит к летальному исходу. Аглютеновое питание в течение 5 лет снижает риск злокачественных новообразований до общепопуляционного.

Рефрактерная спру – это форма целиакии, не отвечающая на строгую аглютеновую диету в течение 6-12 мес в отсутствие коллагенозной спру, язвенного еуноилеита или лимфомы кишечника, а также других заболеваний, вызывающих симптомы энтеропатии. Таким образом, рефрактерная спру является «диагнозом исключения». Пациенты с этой формой целиакии имеют высокий риск развития других ее осложнений, прогноз заболевания неблагоприятный.

Целиакиевый криз – это редкое осложнение целиакии, встречающееся преимущественно у детей до 2 лет и характеризующееся острым развитием профузной диареи с дегидратацией, гипокалиемией, гипопротейнемией, ацидозом. Описаны случаи возникновения этого осложнения у взрослых с ранее не диагностированной целиакией. Целиакиевый криз является жизнеугрожающим состоянием и требует проведения интенсивной терапии. Своевременное назначение аглютеновой диеты, как правило, приводит к быстрому улучшению состояния.

## Лечение

Основным методом лечения целиакии является исключение из пищи глютена – аглютеновая диета. Назначение аглютеновой диеты показано только пациентам с определенно установленным диагнозом целиакии, поскольку:

- соблюдение диеты требует тщательного выбора продуктов и может значительно влиять на социальную адаптацию пациентов;
- попытки эмпирического лечения аглютеновой диетой не имеют диагностической значимости, так как интерпретация клинического ответа на нее может представлять значительные трудности;
- на фоне соблюдения диеты происходит нормализация уровня серологических маркеров целиакии и регрессия морфологических изменений тонкокишечной слизистой оболочки, что затрудняет диагностику целиакии.

При строгом соблюдении диеты клинические и морфологические проявления целиакии исчезают, однако само заболевание не излечивается, и при последующем включении в рацион глютеносодержащих продуктов наблюдается

рецидивирование симптоматики и развитие атрофии слизистой оболочки тонкой кишки. В связи с этим соблюдать аглютеновую диету необходимо пожизненно.

Главный принцип аглютеновой диеты заключается в запрещении употребления пшеницы, ржи и ячменя. Рекомендуется также исключать и овес, хотя исследования, проведенные в последние годы, показали, что употребление овса в количестве 25-60 г/сут является безопасным для больных целиакией. Тем не менее, учитывая возможность контаминации овса компонентами пшеницы или ячменя, а также отсутствие данных о долговременном эффекте его употребления при целиакии, овес не включается в аглютеновую диету. Разрешается употреблять только продукты, содержащие не более 1 мг глютена на 100 г продукта. Основными растительными продуктами, не содержащими глютен, являются кукуруза, рис, гречка, картофель, бобовые, овощи и фрукты. Подробный перечень разрешенных и запрещенных продуктов представлен в приложениях 3-4.

При организации аглютеновой диеты важно знать, что злаки используются при производстве многочисленных ингредиентов, которые могут входить в состав пищевых продуктов. Такие продукты могут стать источниками «скрытого глютена». Поэтому необходимо тщательно изучать информацию о составе, приведенную на упаковке. О возможном наличии глютена в продукте свидетельствует указание на следующие компоненты в его составе:

- гидролизированный овощной/растительный белок (HVP, HPP) (кроме соевого и кукурузного),
- мука (кроме рисовой, кукурузной, картофельной, соевой),
- солод (кроме кукурузного),
- крахмал (кроме кукурузного, картофельного, из тапиоки),
- модифицированный крахмал или модифицированный пищевой крахмал (кроме кукурузного, картофельного, из тапиоки),
- стабилизатор, ароматизатор, эмульгатор.

При составлении аглютеновой диеты рекомендуется пользоваться таблицами, представленными далее. Следует иметь в виду, что кроме продуктов, однозначно разрешенных или запрещенных больным целиакией, существуют и сомнительные продукты (Приложение 5), наличие или отсутствие глютена в которых определяется технологией их производства. Такие продукты можно включать в рацион, только если достоверно известно, что они не содержат запрещенных компонентов. В противном случае следует воздержаться от их употребления.

Для организации строгой аглютеновой диеты важен не только тщательный выбор аглютеновых продуктов, но и исключение их перекрестной контаминации, то есть процесса, в результате которого продукт теряет свойства аглютенового из-за контакта с другим продуктом, содержащим глютен. Во избежание перекрестной контаминации этого рекомендуется соблюдать следующие правила:

- больной целиакией должен иметь отдельную разделочную доску и масленку (например, для сливочного масла, которое используется для приготовления бутербродов), а также отдельный тостер;
- непосредственно перед приготовлением аглютеновых блюд необходимо тщательно протереть стол и убедиться, что на нем не осталось крошек, муки и др. от обычных продуктов;
- приготовленные аглютеновые продукты должны быть тщательно упакованы (накрыты, завернуты и др.), чтобы предотвратить оседания на них обычной муки и др. компонентов в процессе последующего приготовления обычных блюд;
- больной целиакией должен иметь собственную, отдельную от других членов семьи, емкость с вареньем, джемом, маслом, горчицей и т.д. либо, если из одной емкости накладывают продукт и другие члены семьи, для этого должны использоваться только совершенно чистые столовые приборы (исключить макаание в общую посуду ложки, которая соприкасалась с глютенсодержащими продуктами);
- перед приготовлением аглютеновых блюд необходимо тщательно вымыть руки, если до этого брались глютенсодержащие продукты.

В зависимости от тяжести состояния пациента и имеющихся у него проявлений в первые недели/месяцы дополнительно к аглютеновой диете может понадобиться симптоматическая терапия:

- инфузии электролитных растворов (при отклонении показателей электролитного баланса);
- инфузии раствора альбумина (при гипоальбуминемии и связанном с ней отечно-асцитическом синдроме);
- препараты кальция и витамин D (при стеаторее, гипокальциемии, остеопении);
- препараты железа (при железодефицитной анемии);
- фолиевая кислота (при фолиево-дефицитной анемии);
- другие витамины и/или минералы (при синдроме мальабсорбции);
- препараты панкреатических ферментов (при наличии вторичной панкреатической недостаточности);
- кортикостероиды внутривенно (при тяжелом состоянии, обусловленном острым целиакийным кризом).

Пациентам, имеющим признаки белково-энергетической недостаточности (дефицит массы тела, уменьшение мышечной массы), для быстрой ее коррекции целесообразно назначение не содержащих глютена смесей для энтерального питания.

При рефрактерной целиакии и коллагенозной спру, не отвечающей на диету, показано назначение преднизолона в дозе 7,5-20 мг/сут с последующим ее снижением до поддерживающей дозы, которая подбирается индивидуально. В случаях отсутствия эффекта от кортикостероидов назначают другие иммунодепрессанты (азатиоприн, циклоспорин, инфликсимаб), а при их неэффективности – полное парентеральное питание.

## Приложение 1 Алгоритм гистологической диагностики целиакии

## Приложение 2 Алгоритм комплексной диагностики целиакии



Приложение 3 Продукты, разрешенные и запрещенные к употреблению при целиакии\*

Группа продуктов	Разрешено	Запрещено
Алкогольные напитки	вина (в том числе шампанское, херес, портвейн), сидр, перри, ром, бренди, текила, коньяк	пиво, эль
Безалкогольные напитки	кофе натуральный, какао натуральное, чай, газированные напитки	содержащие солод напитки
Молоко	свежее, сухое, сгущеное или концентрированное молоко, сливки, кисломолочные продукты (сметана, кефир, простокваша, ряженка, бифидопродукты, творог), взбитые сливки	содержащее солод молоко
Мясо, рыба, птица	свежее натуральное мясо, рыба, морепродукты, птица, приготовленные любым способом; рыба, консервированная в масле, соевом рассоле, сало, копченое мясо (шинка, полендвица, окорок, буженина)	мясные продукты и полуфабрикаты, содержащие пшеничную, ржаную, овсяную или ячменную муку
Сыры	чеддар, швейцарский, пармезан, эдем, деревенский сыр, пастеризованный сыр, плавленый сыр, сливочные сыры	сырные продукты с оболочкой, содержащей овес; некоторые виды сыров с прожилками, зерновыми компонентами и уксусом из хлебных злаков (голубой, рокфор, горгонзола, жирный сорт сыра стилтон, ризотта)
Картофель	картофель белый или сладкий	замороженные картофелепродукты с добавлением пшеничной муки
Макаронные изделия	макароны, спагетти, лапша из бобов, кукурузы, гороха, картофеля, риса, сои	обыкновенные лапша, спагетти, макароны, лапша из шпината

\*Приложения 3 и 4 подготовлены в соавторстве с Ю.С. Кравченко

Группа продуктов	Разрешено	Запрещено
Другие продукты, содержащие крахмал	батат (ямс), мамалыга, бобы, конские бобы, соя, чечевица, горох, фасоль	
Злаки	рис, кукуруза, гречка, сорго, лен, просо (пшено), амарант, тапиока	пшеница, рожь, ячмень, овес и их отруби, овсяные, пшеничные и ячменные хлопья, проросшая пшеница, тритикале, полба, перловка, манка
Хлебные изделия	специально приготовленный из разрешенных продуктов (см. выше) хлеб или хлебные лепешки (мука рисовая, аррорутная, картофельная, из тапиоки, соевая, гороховая, кукурузная, сорговая, с ореховыми добавками, с бобовым порошком)	все сорта хлеба, содержащие пшеницу, рожь, овес, ячмень и другие злаки, перечисленные в предыдущем пункте
Пищевые добавки	см. далее	крахмал из запрещенных злаков, солод, гидролизированный овощной/растительный белок (HVP, HPP) из запрещенных злаков, стабилизаторы, ароматизаторы, эмульгаторы, природа которых неизвестна
Овощи	все сорта свежих, замороженных или консервированных овощей, приготовленные без запрещенных ингредиентов	овощи в соусе, содержащем муку или крахмал из запрещенных злаков
Фрукты	все сорта свежих, замороженных, консервированных или сушеных фруктов, все фруктовые соки без загустителей и без консервантов (лучше - домашнего приготовления)	сушеные фрукты, посыпанные мукой

Группа продуктов	Разрешено	Запрещено
Орехи	миндаль, каштан, желудь, лесной орех, орех кешью, кокос, грецкий орех, арахис	
Семена	подсолнечник, горчица, мак, люцерна	
Яйца	свежие яйца – отварные, жареные, омлеты, приготовленные без муки	омлеты, приготовленные с мукой из запрещенных злаков
Десерты и сладости	карамель, натуральный шоколад, шоколадные конфеты производства фабрики им. Н.К.Крупской (Россия) «Азалия», «Белочка», «Вернисаж», «Чернослив в шоколаде», кондитерские изделия московской фабрики «Ударница» (пастила, зефир, мармелад и др.), любая выпечка или десерты, приготовленные в домашних условиях из разрешенных ингредиентов	коммерческие пирожные, печенье, торты, пироги, вафли, приготовленные из запрещенных злаков, любые конфеты или шоколад, в составе которых содержится солод, вафли, вафельная крошка, пшеничная мука, восточные сладости
Супы	домашние супы и бульоны, приготовленные из разрешенных компонентов	большинство консервированных супов и суповых смесей, бульоны и бульонные кубики с глютенсодержащими добавками
Жиры	масло сливочное, маргарин, масло растительное - подсолнечные, кукурузное, соевое, оливковое, ореховое, арахисовое, гидрогенизированное растительное масло	коммерческие заправки для салатов на основе жиров и масел, содержащие муку или крахмал
Приправы	соль, перец, травы, гвоздика, ямайский перец, имбирь, мускатный орех, корица, порошок чили, оливки, яблочный, рисовый или винный уксус	синтетический перец, солодовый уксус

## Приложение 4 Пищевые добавки, разрешенные больным целиакией

Аспартам (Aspartame)  
Бета-каротин (Beta Carotene)  
Биотин (Biotin)  
Ваниль (Vanillin)  
Винная кислота (Tartaric Acid)  
Витамины и минеральные вещества (Vitamins & Minerals)  
Глутаминат натрия (MSG, Monosodium Glutamate)  
Декстрозо-декстрины (Dextrose - Dextrins)  
Деминерализованная сыворотка (Demineralized Whey)  
Диоктил натрий (Dioctyl Sodium)  
Калия йодид (Potassium Iodide)  
Калия цитрат (Potassium Citrate)  
Кальция пантотенат  
Камедь (Gum)  
Карбоксиметилцеллюлоза (Carboxymethylcellulose)  
Кислота фолиевая (Folic Acid - Folacin)  
Крахмал (Starch) кукурузный, рисовый, соевый, из тапиоки  
Кукурузный подсластитель (Corn Sweetener)  
Лактоза (Lactose)  
Лецитин (Lecithin)  
Лимонная кислота (Citric Acid)  
Магнесии гидроксид (Magnesium Hydroxide)  
Микрокристаллическая целлюлоза (Microcrystallin Cellulose)  
Моно- и диглицериды (Mono- & Di-glycerides)  
Натрия аскорбат (Sodium Ascorbate - Ascorbic Acid)  
Натрия бензоат (Sodium Benzoate)  
Натрия бикарбонат (Sodium bicarbonate)  
Натрия гексаметафосфат (Sodium Hexametaphosphate)  
Натрия казеинат (Sodium Caseinate)  
Натрия кислый пирофосфат (Sodium Acid Pyrophosphate)  
Натрия нитрат (Sodium Nitrate)  
Натрия силако-алюминат (Sodium Silico Aluminate)  
Натрия цитрат (Sodium Citrate)  
Ниацин (Niacin)  
Пальмитат (Vitamin A, Palmitate)  
Пиридоксина гидрохлорид (Pyridoxine Hydrochloride)  
Полиглицерол (Polyglycerol)  
Полисорбат (Polysorbate)  
Пропигаллат (Propylgallate)  
Пропиленгликоля моностеарат (Propylene Glycol Monostearate)  
Рибофлавин (Riboflavin)  
Сорбитол - Маннитол (Sorbitol - Mannitol)  
Сукроза (Sucrose)  
Сульфосукцинат (Sulfosuccinate)  
Тиамин гидрохлорид (Thiamine Hydrochloride)  
Трикальция фосфат (Tri-Calcium Phosphate)  
Фосфат кальция (Calcium Phosphate)  
Фруктоза (Fructose)  
Фумаровая кислота (Fumafic Acid)  
Хлорид кальция (Calcium Chloride)  
Яблочная кислота (Malic Acid)

## Приложение 5 Сомнительные продукты

Группа продуктов	Продукт	Объяснение
Алкогoль-ные напитки	ликеры, джин, виски, водка	содержат спирт, который может быть получен на основе пшеницы, ржи, ячменя, что является основанием для исключения этих напитков из аглютеновой диеты; вместе с тем было показано, что в дистиллированном спирте, являющемся основой для алкогольных напитков, не содержится глютена
Безалкогольные напитки	растворимые чаи, травяные чаи, заменители кофе, любые быстрорастворимые напитки  рисовые, соевые напитки	могут содержать добавки из злаковых  могут содержать ячмень, овес, экстракт ячменного солода
Молочные продукты	шоколадное молоко и другие виды ароматизированных молочных напитков  сырные пасты или соусы  ароматизированные или замороженные йогурты  обезжиренная сметана  глазированные сырки, творожные пасты, десерты	могут содержать пшеничный крахмал или ячменный солод  в качестве загустителей, стабилизаторов может использоваться пшеница, она же может входить в состав ароматизаторов и приправ  стабилизаторы или загустители могут содержать глютен  некоторые виды обезжиренной сметаны могут содержать модифицированный пищевой крахмал  глютен может входить в состав загустителей, ароматизаторов

Группа продуктов	Продукт	Объяснение
Мясо, рыба, птица	<p>обработанные мясные продукты: колбасы, сосиски, сардельки, ветчина рубленая, мясные полуфабрикаты, мясные или рыбные консервы в овощном соусе, паштеты</p> <p>продукты, имитирующие мясо</p> <p>продукты, имитирующие крабовое мясо</p>	<p>могут содержать наполнители из пшеницы, гидролизированный растительный или овощной белок, полученный из пшеницы</p> <p>часто содержат пшеницу или овес</p> <p>могут содержать наполнители на основе пшеничной муки</p>
Карт офель	<p>замороженные картофелепродукты</p> <p>картофель фри</p> <p>картофельные чипсы</p>	<p>могут содержать пшеничную муку</p> <p>может быть приготовлен в масле, в котором до этого жарились изделия из теста</p> <p>могут содержать муку; приправы могут содержать пшеничную муку, пшеничный крахмал, гидролизированный пшеничный белок</p>
Злаки	<p>гречневая мука</p> <p>рисовые хлопья</p> <p>кукурузные хлопья</p> <p>кукурузные палочки, сухие завтраки и другие готовые к употреблению продукты из разрешенных злаков</p>	<p>чистая гречневая мука не содержит глютена, однако иногда гречневая мука может быть смешана с пшеничной мукой</p> <p>могут содержать экстракт ячменного солода</p> <p>могут содержать экстракт ячменного солода или овсяный сироп</p> <p>могут содержать солодовый экстракт</p>

Группа продуктов	Продукт	Объяснение
Злаки	гречневые макароны	могут содержать пшеничную муку
	рисовые, кукурузные лепешки, крекеры и др. изделия	могут содержать ячмень или овес, соевый соус, содержащий пшеницу
Овощи	овощи в соусе	могут содержать муку в качестве загустителя
	готовые консервированные салаты из овощей	могут содержать эмульгаторы, консерванты, стабилизаторы и пищевой крахмал
Фрукты	сушеные фрукты	могут быть посыпаны мукой для предотвращения слипания
	фрукты в соусе, фруктовые начинки для пирогов	могут содержать муку в качестве загустителя
Яйца	яичный порошок	может содержать глютенсодержащие добавки
Десерты и сладости	пудинги, десерты, мороженое, кремы, шербет, конфеты, жевательная резинка, сиропы, сахарная глазурь	могут содержать пшеничный крахмал и другие глютенсодержащие добавки
Супы	консервированные супы, сухие суповые смеси, суповые основы, бульонные кубики	могут содержать лапшу, ячмень; супы-пюре часто содержат в качестве загустителя муку; могут содержать гидролизованный растительный или овощной белок (из пшеницы); приправы и специи могут содержать пшеничную муку, пшеничный крахмал или гидролизованный пшеничный белок
Заправки для блюд	майонезы, соусы и заправки для салатов, кетчупы, соевый соус, томатный соус, соусы к мясу, горчица	могут содержать пшеничную муку или пшеничный крахмал

Группа продуктов	Продукт	Объяснение
Приправы	смеси приправ, порошок карри, мясные экстракты	могут содержать пшеничную муку, пшеничный крахмал или гидролизованный пшеничный белок
Разное	пекарский порошок  белый уксус	может содержать пшеничный крахмал  белый столовый уксус может производиться из спирта, полученного на основе ржи, пшеницы, ячменя, овса, что является основанием для исключения уксуса из аглютеновой диеты; вместе с тем было показано, что в дистиллированном спирте отсутствует глютен в определяемых количествах и, следовательно, он отсутствует и в белом уксусе



ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ	
1.	Выберите верные утверждения:
	а) целиакия встречается только у детей б) целиакия может встречаться у детей и у взрослых в) проявления целиакии всегда начинаются в детском возрасте г) проявления целиакии могут впервые появиться у взрослых
2.	Диарея и снижение массы тела при целиакии являются:
	а) обязательными симптомами; б) типичными, но не обязательными симптомами; в) атипичными симптомами
3.	Проявлениями целиакии могут быть:
	а) боль в животе б) хроническая анемия в) остеопения г) рецидивирующие выкидыши д) атопический дерматит
4.	Наименее специфичными серологическими маркерами целиакии являются:
	а) антиглиадиновые антитела класса А б) антиглиадиновые антитела класса G в) антитела к тканевой трансглутаминазе г) антиэндомизимальные антитела
5.	У лиц с целиакией может наблюдаться следующая эндоскопическая картина:
	а) нормальное состояние слизистой оболочки ДПК б) фесточатость циркулярных складок ДПК в) уменьшение числа циркулярных складок ДПК г) полное отсутствие циркулярных складок ДПК д) мозаичный рисунок слизистой оболочки ДПК
6.	При подозрении на целиакию проводят исследование биоптатов:
	а) желудка б) луковицы ДПК в) верхнее-горизонтального отдела ДПК г) нисходящего отдела ДПК д) нижнее-горизонтального отдела ДПК е) восходящего отдела ДПК ж) проксимального отдела тощей кишки
7.	Для целиакии характерны следующие морфологические признаки:
	а) инфильтрация эпителия лимфоцитами б) инфильтрация эпителия плазматическими клетками в) инфильтрация эпителия нейтрофилами г) дистрофические изменения эпителия д) гипорегенераторная атрофия е) гиперрегенераторная атрофия ж) гиперплазия крипт
8.	В аглютеновую диету не включаются:
	а) пшеница, рис, овес, ячмень, рожь б) рис, ячмень, греча в) овес, пшеница, рожь, ячмень г) ячмень, пшеница, греча, тритикале

9.	При лечении целиакии аглютенная диета назначается на срок:
	а) до 6 мес б) до 12 мес г) до 2-3 лет д) пожизненно
10.	Для контроля за качеством соблюдения аглютенной диеты рекомендуется использовать:
	а) контроль антиглиадиновых антител класса А б) контроль антиглиадиновых антител класса G в) контроль антител к тканевой трансглутаминазе класса А г) контроль антител к тканевой трансглутаминазе класса G д) пищевой дневник е) морфологическое исследование слизистой оболочки ДПК

Ответы на тестовые вопросы:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
б,г	б	а,б,в,г,д	б	а,б,в,г,д	г,д,е,ж	а,г,е,ж	в	д	а,в,д

## Литература:

1. Мараховский Ю.Х., Мараховский К.Ю. Взгляд на целиакию на пороге 21 века // Медицина, 2001, №1, с. 22-25.
2. Камаева О.И., Резников Ю.П., Пименова Н.С., Добрицына Л.В. Антиглиадиновые антитела в отсутствие целиакии // Клиническая медицина, 1998, №2, С. 33-35.
3. Парфенов А.И. Энтерология. – Москва, Триада «Х», – 2002. – 744 с.
4. Парфенов А.И., Крумс Л.М., Жукова С.Г., Гудкова Р.Е., Богатырева О.Е. Диагностика глютенной энтеропатии и оценка эффективности ее лечения // Терапевтический архив, 2002, №2, С. 27-31.
5. Парфенов А.И. Коварство глютенной энтеропатии и успехи ее иммунологической диагностики // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 1999, №5, С. 42-48.
6. Разработать технологическую систему скрининга, диагностики и профилактики осложнений гиперчувствительности к глюдину при полиорганной патологии: Отчет о НИР/БелМАПО; Рук. Ю.Х.Мараховский; № ГР 20023391; - Мн., 2004. – 84 с.
7. Мараховский Ю.Х., Горгун Ю.В., Калачик В.П., Довбан И.М., Мараховская Э.И. Способ оценки степени тяжести и вариантности гиперчувствительности к глюдину (глютену): Инструкция по применению; Утверждена МЗ РБ 06.08.2004 г., регистрационный № 68-0704. – 5 с.
8. Разработать и внедрить методику выявления распространенности глютенной энтеропатии (ГЭП) у больных с сахарным диабетом 1 типа и оценить влияние аглютенного питания на степень выраженности аутоагрессии у лиц с сахарным диабетом 1 типа и глютенной энтеропатией и внедрить рекомендации для данной категории больных: Отчет о НИР/БелМАПО; Рук. Ю.Х. Мараховский; № ГР 20043912; - Мн., 2005. – 26 с.
9. American Gastroenterological Association medical position statement: Celiac sprue // Gastroenterology 2001; 120: 1522-5.
10. Duggan J. M. Coeliac disease: the great imitator // MJA 2004; 180: 524-526.
11. Farrell R.J., Kelly C.P. Celiac sprue // N Engl J Med 2002; 346: 180-8.
12. Fasano A., Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum // Gastroenterology 2001; 120: 636-51.
13. Feighery C. Coeliac disease // BMJ 1999; 319: 236-9.
14. Green P.H.R., Jabri B Coeliac disease // Lancet 2003; 362: 383-91.
15. Jarvinen T.T., Kaukinen K., Laurila K. et al. Intraepithelial lymphocytes in celiac disease // Am J Gastroenterol 2003; 98: 1332-7.
16. Kakar S., Nehra V., Murray J.A. et al. Significance of intraepithelial lymphocytosis in small bowel biopsy samples with normal mucosal architecture // Am J Gastroenterol. 2003; 98: 2027-33.
17. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease, June 28-30, 2004 // Gastroenterology 2005; 128: S1-9.
18. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease // Biomed & Pharmacother 2000; 54: 368-72.
19. Olds G., McLoughlin R., O'Morian C. et al. Celiac disease for the endoscopist // Gastrointestinal Endoscopy 2002; 56: 3407-15.
20. Parnell N.D., Ciclitira P.J. Review article: celiac disease and its management // Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1-13.
21. Robins G., Howdle P.D. Advances in celiac disease // Curr Opin Gastroenterol 2004; 20: 95-103.
22. Ryan B.M., Kelleher D. Refractory Celiac Disease // Gastroenterology 2000; 119: 243-251.