

УДК: 616.341-084-092

ГЛЮТЕНОВАЯ ЭНТЕРОПАТИЯ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Д.С. Михалик¹, Г.В. Жуков¹, Л.И. Николаенкова¹, И.С. Козлова², Т.А. Богданова²

¹Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

²Отделенческая больница на станции Смоленск ОАО «РЖД», Россия, 214025, Смоленск, пер. 1-й Краснофлотский, 15

Представлен клинический случай наследственной энтеропатии целиакия. Приводится современный взгляд на этиологию, патогенез, клинические формы течения, диагностические критерии и рекомендации по изменению образа жизни и питания больных с такой патологией.

Ключевые слова: случай из практики, целиакия, глютенная энтеропатия, наследственная энзимопатия

GLUTEN ENTEROPATHY: A CLINICAL CASE

D.S. Mikhaliik¹, G.V. Zhukov¹, L.I. Nikolaenкова¹, I.S. Kozlova², T.A. Bogdanova²

¹Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

²Smolensk Railway Station Hospital, Russia, 214025, Smolensk, 1st Krasnoflotsky Lane, 15

A case report of inherited enzymopathy coeliacia is presented in the paper. The article focuses on a modern view of etiology, pathogenesis, clinical types, diagnostic criteria and recommendations on life style change and nutrition of patients suffered from the disease.

Key words: case report, coeliacia, gluten enteropathy, inherited enzymopathy

Целиакия (от греч. koilikos – кишечный, страдающий от нарушения работы кишечника), или глютенная энтеропатия, нетропическая спру – генетически детерминированное заболевание тонкой кишки, связанное с повышенной чувствительностью к глиадину – фракции растительного белка глютена, характеризующееся атрофией ворсинок эпителия тонкой кишки с клиническими проявлениями синдрома малабсорбции различной степени выраженности. Глютен – это высокомолекулярный белок, содержащийся в пшенице, ржи и ячмене. Его растворимая в спирте фракция – глиадин – разделяется на подгруппы альфа, бета, гамма и дельта. При целиакии эти богатые глютамином белки оказывают повреждающее действие на слизистую тонкой кишки.

Приводим пример этой глютенной энтеропатии, наблюдаемый нами в клинических условиях.

Павел Г., 19 лет (история болезни №4357/82), поступил в терапевтическое отделение 25.05.2011 г. с жалобами на зловонный непереваренный кашицеобразный стул до 5 раз в сутки, тошноту, вздутие живота, пониженный аппетит, слабость, утомляемость.

Из анамнеза болезни: с 11 лет отмечал непереносимость молока, кондитерских изделий, что проявлялось диареей, тошнотой, потерей веса. С подобными жалобами ребенок неоднократно наблюдался по месту жительства с диагнозом хронический энтерит, колит, дисбактериоз кишечника. Проводимое лечение адсорбентами, ферментами и биопрепаратами давало нестойкое кратковременное улучшение с возобновлением симптомов после отмены лекарств. В 2007 г. поступил в областную клиническую больницу для уточнения диагноза. Глютенная энтеропатия была подтверждена фиброгастроскопическим исследованием с морфологическими признаками в виде атрофии ворсин слизистой тонкой кишки, углубления гипертрофированных крипт, сужения криптального слоя, лимфоцитарно-плазматической инфильтрации собственной пластинки. Сероиммунологические тесты (anti-tTG-IgA и EMA-IgA) дали положительные результаты. Был выставлен диагноз целиакия, типичная форма. С тех пор придерживается аглютенной диеты, на фоне которой состояние улучшается, при ее нарушении отмечает диарею. Поступление в стационар связано с погрешностью в диете.

При осмотре: астенической конституции, рост 179 см, вес 52 кг, ИМТ 16 кг/м² (дефицит массы), кожа бледная, сыпь отсутствует. По органам грудной клетки без особенностей. Живот умеренно вздут, урчание по ходу кишечника, зон болезненности не определяется.

Проведено обследование: общие анализы крови и мочи без изменений, в биохимическом анализе крови отмечена гипопропротеинемия 63 г/л, снижение концентрации холестерина 2,9 ммоль/л. При копрологическом исследовании выявлено большое количество жирных кислот и мыл.

Проведено лечение: строгое соблюдение аглутеновой диеты, ферментные препараты мезим форте, креон во время еды. Состояние больного улучшилось: уредился разжиженный стул, исчезла тошнота, метеоризм, улучшился аппетит. Выписан домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение гастроэнтеролога.

Обсуждение

Массовые серологические исследования с последующим гистологическим изучением дуоденальных биоптатов у лиц с положительными серологическими тестами показали, что частота глютеновой целиакии достигает в Европе 1:152-1:300 человек, в США – 1:250 человек. Смертность среди больных с нелеченной целиакией составляет 10-30%, в то время как при адекватном лечении – строгой аглутеновой диете – она снижается до 0,4% [1, 2]. Целиакия – генетически обусловленное заболевание, ассоциированное с HLA-DQ2 и HLA-DQ8. Генетическая предрасположенность четко прослеживается в семьях больных, среди родственников пациента частота возникновения целиакии составляет 10%, конкордантность однояйцевых близнецов по данному заболеванию – 70% [3]. Генетическая информация реализуется только при пероральном приеме глютена. В связи с генетически детерминированным дефицитом специфических ферментов аминоксипептидаз в кишечнике не происходит полного расщепления глютена, в состав которого входит глутин. Патогенное воздействие глутена у лиц, предрасположенных к целиакии, заключается в повреждающем воздействии на слизистую оболочку тонкой кишки, которое приводит к атрофии и тяжелому нарушению всасывания. Повреждающее действие глутена реализуется через межэпителиальные Т-лимфоциты и защитные клетки собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки. Т-лимфоциты слизистой оболочки узнают только те пептиды глутена, которые обладают свойствами антигенов. Узнавание антигена ведет к повышению продукции цитокинов и антител, которые через ряд промежуточных реакций и образование иммунных комплексов вызывают повреждение, а затем и атрофию слизистой оболочки тонкой кишки с укорочением ворсинок и значительным удлинением крипт. Эпителий, выстилающий ворсинки, уплощен, обильно инфильтрирован внутриэпителиальными лимфоцитами. Также определяется выраженная инфильтрация лимфоцитами собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки. Поврежденные зрелые энтероциты замещаются на малодифференцированные, что приводит к уменьшению всасывающей поверхности тонкой кишки и к нарушению абсорбции питательных веществ с типичными клиническими последствиями [4].

Заболевание начинает проявляться в младенческом возрасте, когда в рацион включаются продукты, изготовленные из пшеницы, ржи, ячменя, овса (например, манная, овсяная каша и др.). Далее при отсутствии лечения симптомы глютеновой энтеропатии усиливаются в периоде детства, а в юности уменьшаются, но в возрасте 30-40 лет снова возобновляются. У многих пациентов симптомы заболевания могут быть выражены очень незначительно. Поэтому заболевание в детском и юношеском возрасте не распознается, и диагноз впервые ставится только в среднем или пожилом возрасте. Наиболее характерными клиническими симптомами глютеновой энтеропатии являются диарея и метеоризм. Диарея при значительном поражении кишечника (особенно при тяжелом течении заболевания) проявляется частым, до 10 и более раз в сутки, и обильным водянистым или полуоформленным, светло-коричневым стулом. Довольно часто кал пенистый или мазевидный, содержит большое количество непереваренного жира со зловонным запахом. Метеоризм сопровождается ощущением распирания, вздутия живота и сопровождается отхождением большого количества зловонных газов. У многих больных метеоризм не уменьшается даже после дефекации. Симптомы, обусловленные развитием синдрома малабсорбции: похудание, задержка роста и физического развития детей, нарушение белкового обмена (вплоть до гипопропротеинемических отеков), нарушение липидного и углеводного обмена, нарушение обмена кальция, анемия (железодефицитная и В12-дефицитная), нарушение функции эндокринных желез, полигиповитаминоз, миокардиодистрофия. Для взрослых пациентов характерно скрытое атипичное течение заболевания. Каких-либо специфических физических симптомов обычно не выявляется. Отмечается низкорослость, снижение аппетита, атрофия мышц, сухость и бледность кожи, афтозный стоматит, проявления герпетического дерматита Дюринга – папуловезикулезная сыпь с выраженным зудом, которая наблюдается преимущественно на разгибательной поверхности конечностей, туловище, шею, волосистой части головы. У 10% больных целиакией наблюдаются неврологические симптомы, которые могут быть как начальными проявлениями, так и осложнениями глютеновой энтеропатии. Возможно развитие церебральной атаксии, нейропатии (наиболее часто у больных с целиакией развивается хроническая дистальная симметричная нейропатия с преобладанием сенсорных нарушений и моторная нейропатия с мононевроитами), эпилепсия, головная боль. Также на фоне глютеновой энтеропатии высок риск развития депрессии (встречается приблизительно у каждого третьего больного целиакией). Часто целиакия сочетается с такими заболеваниями аутоиммунной природы,

как сахарный диабет 2 типа (2-16% случаев), тиреоидит (3-5%), первичный билиарный цирроз (6-7%), аддисонова болезнь (1%), селективный дефицит IgA (8-19%), синдром Шегрена (15%). Наличие целиакии сопряжено с повышенным риском развития некоторых онкологических заболеваний (в 5-7 раз повышен риск неходжкинских лимфом, в 24-40 раз – лимфом желудочно-кишечного тракта), причем имеются данные, что своевременное назначение аглютеновой диеты позволяет не только снизить тяжесть проявлений самой целиакии, но и предотвратить развитие ассоциированных с ней заболеваний [5].

Глютеновая энтеропатия может иметь следующие клинические варианты течения: типичная форма (развитие болезни в раннем детстве с диареей с полифекацией и стеатореей, анемией, нарушением обмена, присущем синдрому нарушенного всасывания 2 или 3 степени тяжести); торпидная (рефрактерная) форма (тяжелое течение, отсутствие эффекта от обычного лечения, в связи с чем необходимо применение глюкокортикоидных гормонов); латентная форма (субклиническое течение, клиническая манифестация во взрослом или даже в пожилом возрасте); потенциальная целиакия (данная форма имеет отношение к родственникам больных, у которых слизистая оболочка тонкой кишки может быть нормальной, но повышено содержание интраэпителиальных лимфоцитов, обладающих цитотоксическим действием, в крови определяются специфические для целиакии антитела); малосимптомная (стертая) форма (изменения в слизистой оболочке тонкой кишки могут ограничиваться поражением короткого участка, единственными проявлениями могут быть внекишечные манифестации генетического и аутоиммунного генеза, в сыворотке крови выявляются антиэндомизимальные антитела – предшественники возможной эволюции развития тяжелой глютенной энтеропатии) [2, 5].

Точный диагноз целиакии можно установить только с помощью биопсии тонкой кишки. Характерные морфологические изменения наблюдаются не только в тощей кишке, но и в дистальном отделе двенадцатиперстной кишки. Для активного выявления глютенной целиакии в группах повышенного риска применяют иммунологические методы. В крови определяют антиглиадиновые антитела – классический серологический маркер целиакии, однако в настоящее время использование этого теста не рекомендуется из-за низкой чувствительности и специфичности (70-80%) [5, 6]. Современная серологическая диагностика целиакии основана на обнаружении антител к тканевой трансглутаминазе и/или эндомизимальных антител. Всем пациентам, у которых обнаруживают повышенные концентрации антител, проводят морфологическое изучение слизистой оболочки тонкой кишки. Обязательные лабораторные исследования: иммуноферментное определение серологических маркеров целиакии – антиглиадиновых антител (АГА IgA и IgG), эндомизимальных антител (ЭМА IgA), антител к тканевой трансглутаминазе (anti-tTG-IgA); общие анализы крови и мочи; общий белок и белковые фракции; глюкоза и электролиты крови; иммунограмма; печеночные и почечные пробы; группа крови и резус-фактор; копрограмма; повторные посевы кала на патогенную микрофлору и исследование на наличие яиц глистов. Чувствительность anti-tTG-IgA в диагностике целиакии составляет 91-97%, специфичность близка к 100% [6]. Обязательные инструментальные методы диагностики: ЭГДС с морфологическим исследованием биоптатов, взятых из нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки – «золотой» стандарт диагностики – должен проводиться во всех случаях для верификации диагноза; ирригоскопия; УЗИ органов брюшной полости и щитовидной железы. Морфологическая диагностика целиакии основывается на обнаружении признаков двух параллельно происходящих в слизистой оболочке тонкой кишки процессов: атрофии и воспаления. Атрофия слизистой оболочки носит гиперрегенераторный характер и проявляется, наряду с укорочением и утолщением ворсинок, удлинением (гиперплазией) крипт. Для диагностики целиакии важное значение имеет изменение отношения высоты ворсинки к глубине крипты, которое в норме составляет не менее 2:1 [7]. Оценить это соотношение возможно лишь в случае правильной ориентации гистологического препарата [8], критерием репрезентативности которого является наличие как минимум трех рядом расположенных продольно срезанных ворсинок и крипт. Воспалительная инфильтрация слизистой оболочки включает два компонента: инфильтрацию поверхностного эпителия лимфоцитами и лимфо-плазмодитарную инфильтрацию собственной пластинки слизистой оболочки. Нормальное содержание межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) в эпителии ворсинок тонкой кишки не превышает 30 на 100 эпителиоцитов. Повышение содержания МЭЛ в ворсинках, или интраэпителиальный лимфоцитоз, – типичное гистологическое проявление целиакии [7, 8]. Инфильтрация эпителия ворсинок лимфоцитами – самое раннее гистологическое изменение при глютенной энтеропатии (Marsh I). Первое проявление гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки – удлинение крипт (гиперпластическая стадия целиакии Marsh II). На этой стадии отношение длины ворсинки к глубине крипты уменьшается до 1:1. Параллельно с удлинением крипт происходит расширение ворсинок. Инфильтрация эпителия лимфоцитами сохраняется. 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.

В 1990 г. Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) разработало критерии установления определенного диагноза целиакии, которые стали выглядеть следующим образом [8]: 1) анамнез и клинические проявления, соответствующие целиакии; 2) результаты серологических скрининговых тестов, соответствующие целиакии; 3) гистологические находки, соответствующие целиакии (атрофия слизистой оболочки); 4) явный клинический и серологический ответ на аглютеновую диету; 5) возраст пациента более 2 лет; 6) исключение других клинических состояний, которые могут имитировать целиакию. При типичных для целиакии серологических и гистологических данных, при наличии явного клинического ответа на аглютеновую диету от проведения повторной биопсии можно воздержаться. Однако Британское гастроэнтерологическое общество продолжает рекомендовать выполнение повторного гистологического исследования спустя 4-6 месяцев от начала соблюдения аглютеновой диеты, поскольку такое подтверждение диагноза более надежно [8]. Гистологическое исследование в динамике остается обязательным для бессимптомных или малосимптомных пациентов, когда нельзя оценить клинический ответ, а также в случаях серонегативного заболевания.

Дифференциальный диагноз проводят с тропической спру, непереносимостью белков молока и сои, с гипогаммаглобулинемической и коллагеновой спру, а также с неклассифицируемой целиакией, с лимфомой тонкой кишки и средиземноморской лимфомой (болезнью тяжелых цепей).

Основным методом лечения глютенной целиакии является строгое пожизненное соблюдение аглютеновой диеты. Следует обратить внимание, что при глютенной целиакии отсутствует непосредственная зависимость между употреблением хлеба и злаков и характером стула, поэтому больные никогда не связывают развитие заболевания с непереносимостью хлеба. Повреждающее действие глютена может быть выявлено только по степени атрофии ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки и их восстановления при тщательном соблюдении диеты, лишенной глютена. Больному запрещается употреблять в пищу пшеницу, рожь, ячмень и все продукты, которые могут содержать эти злаки даже в ничтожно малых дозах. Основу пищевого рациона составляют рис, гречиха, картофель, соевые бобы, кукуруза. Овес и продукты из него допускаются, ограничение их употребления во многих рекомендациях обусловлено тем, что при приготовлении стандартным промышленным способом муки и продуктов из нее происходит загрязнение пшеничным глютенном. Пациент должен быть хорошо информирован о том, что даже незначительная и единичная погрешность в диете приводит к прогрессированию заболевания, которое не имеет ярких клинических проявлений. Особенное внимание должно уделяться так называемому скрытому глютену, который может входить в состав различных биологических добавок, медикаментов. Если у больного с целиакией наблюдается лактозная недостаточность, то он должен ограничить прием молочных продуктов [9]. При симптоматической медикаментозной терапии применяют антидиарейные средства. Лечение диареи должно быть комплексным, воздействующим на все основные патогенетические механизмы ее возникновения и основную этиологическую причину заболевания. Антибактериальная терапия назначается с целью восстановления эубиоза кишечника. Предпочтение отдается препаратам, не нарушающим равновесия микробной флоры в кишечнике. По показаниям применяются препараты железа, фолиевой кислоты, при ферментной недостаточности показана заместительная терапия (ферментные препараты). Для профилактики остеопороза назначают препараты кальция и витамин D, по показаниям – бифосфонаты и кальцитонин. При тяжелом течении заболевания или при отсутствии клинико-морфологических изменений на фоне строгой аглютеновой диеты на протяжении более 6 месяцев показано применение глюкокортикостероидов (средняя терапевтическая доза составляет 7,5-20 мг преднизолона в день). По показаниям используют парентеральное питание, коррекцию водно-электролитного баланса, внутривенное введение альбумина [10].

Заключение

Таким образом, диагноз целиакии основан на результатах специальных методов исследования (дистальной дуоденальной биопсии, сероиммунологических тестов), проведение которых требует от врача знания различных вариантов клинической картины, а также заболеваний и состояний, ассоциированных с высоким риском развития целиакии. Эффективное выявление лиц, страдающих целиакией, реально лишь при условии высокой настороженности как клиницистов, так и эндоскопистов в отношении возможного наличия данного заболевания.

Список литературы

1. Горгун Ю.В., Портянко А.С. Клинико-морфологическая диагностика целиакии // Мед.новости. – 2007. - №10. – С. 31-35.
2. Abdulkarim A.S., Murray J.A. Review article: the diagnosis of coeliac disease // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – N17. – P. 987-995.
3. Margaritte-Jeannin P., Babron M.C., Bourgey M. et al. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease // Tissue Antigens. – 2004. – N63. – P. 562-567.
4. Dieterich W., Esslinger B., Schuppan D. Pathomechanisms in celiac disease // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2003. – N132. – P. 98-108.
5. Catassi C., Fanciulli G., D'Appello A.R. et al. Antiendomysium versus antigliadin antibodies in screening the general population for coeliac disease // Scand. J. Gastroenterol. – 2000. – N35. – P. 732-736.
6. Tesei N., Sugai E., Vazquez H. et al. Antibodies to human recombinant tissue transglutaminase may detect coeliac disease patients undiagnosed by endomysial antibodies // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – N17. – P. 1415-1423.
7. Vjero K., Martucci S., Alvisi C. et al. Defining a proper setting for endoscopy in coeliac disease // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2003. – N15. – P. 675-678.
8. Fasano A., Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum // Gastroenterology. – 2001. – N120. – P. 636-651.
9. Thompson T. Oats and the gluten-free diet // J. Am. Diet. Assoc. – 2003. – N103. – P. 376-379.
10. Fasano A. Celiac disease: how to handle a clinical chameleon // N. Engl. J. Med. – 2003. – N348. – P. 2568-2570.